

504
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N°

THÈSE

Année 1905

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 20 Juillet 1905

Par M. Georges TANRET

Né à Troyes, le 19 mai 1878

Licencié ès-sciences

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DE

LA GENTIANE

Président : M. DEBOVE, Professeur.

Juges : { M. TROISIER, Professeur agrégé.
M. JEANSELME, Professeur agrégé.
M. BEZANÇON, Professeur agrégé.

PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1905



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A mon Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA GENTIANE

INTRODUCTION

La gentiane (*gentiana lutea*) a déjà, au point de vue chimique, suscité de nombreux travaux qui, lentement, nous ont révélé ses principaux constituants. C'est une de nos plantes indigènes qui ont le plus exercé la patience et la sagacité des chercheurs. Néanmoins elle ne nous a pas encore livré tous ses secrets : le glucoside que KROMAYER, en 1862, a signalé dans la racine fraîche — la *gentiopicrine* — est à peine connu ; sa disparition dans la racine sèche reste inexpiquée ; ce que nous savons sur la composition de la plante est encore trop incomplet pour qu'on ait pu en donner une analyse immédiate satisfaisante. Ce sont des lacunes que j'ai tenté de combler.

Au point de vue médical, cette plante montagnarde est encore fort usitée. Ce n'est pas qu'on soit très avancé dans la connaissance de ses propriétés thérapeutiques : le groupe des amers, dans lequel on fait rentrer la gentiane, offre bien des points obscurs qui resteraient à élucider. Non seulement on connaît mal le mécanisme de leur action, mais les théra-

peutes discutent encore pour savoir si vraiment ces corps ont une action sur les fonctions digestives, si cette action est bienfaisante ou mauvaise. Tant aujourd'hui l'on semble tenir peu compte d'une expérience séculaire qui a pourtant donné, aux mains de nos vieux maîtres, des résultats dont malades et médecins n'avaient pas à se plaindre !

Je n'ai eu ni le temps ni la témérité de me jeter dans ces discussions périlleuses. Mais j'ai cru intéressant de tirer de l'oubli certaines propriétés de la gentiane qui la faisaient employer jadis dans le traitement des fièvres intermittentes. On a condamné sans jugement et à la légère bien des pratiques populaires : une révision attentive, raisonnée, de la thérapeutique de nos pères montrerait, comme dans le cas actuel, qu'il y aurait bien des réhabilitations à faire parmi les remèdes d'autrefois.

L'idée de cette thèse m'a été inspirée par mon père : c'est dans son laboratoire qu'ont été poursuivies mes recherches chimiques : il m'a toujours conseillé, guidé, soutenu au cours de ce long travail. Il a été mon seul maître, celui qui se donne sans compter, parce qu'il vous aime. Je lui offre ici le témoignage de ma filiale reconnaissance.

Je dois un hommage respectueux au D^r BATTESTI, de Bastia. Quand je me suis adressé à lui, j'ai trouvé un homme de bien, un conseiller précieux, d'une science active, profonde autant que modeste, prompt à encourager toute tentative nouvelle. Il m'a facilité ma tâche, en Corse : je l'en remercie publiquement.

Et que mes principaux maîtres dans les hôpitaux : le P^r DEBOVE, médecin de l'hôpital Beaujon ; le D^r BAZY, chirurgien du même hôpital ; le D^r BONNAIRE, accoucheur à la Maternité de Lariboisière ; le D^r COMBY, médecin de l'hôpital des Enfants Malades ; le D^r SAINTON, chef de clinique à la Faculté de médecine ; mes anciens internes, les D^{rs} RATHERY et BER-

THIER, reçoivent le souvenir reconnaissant de leur ancien élève.

M. le Pr BLANCHARD m'a accueilli dans son laboratoire, pour quelques recherches spéciales : je lui exprime toute ma reconnaissance.

Dans ce travail, j'exposerai nos connaissances chimiques sur la composition de la gentiane, insistant d'abord et spécialement sur la gentiopicrine, qui a surtout fait l'objet de mes recherches ; je passerai assez rapidement en revue les autres corps qu'on a isolés de la plante, pour donner ensuite une analyse immédiate, aussi complète que possible, d'un extrait de gentiane.

Puis, après un court chapitre de physiologie que j'aurais voulu avoir le loisir de moins écourter, je rappellerai comment les anciens avaient reconnu des propriétés antipériodiques à notre vieille plante et exposerai les recherches cliniques que j'ai faites en Corse, avec la gentiopicrine, dans le traitement du Paludisme. Un résumé de nos connaissances courantes sur les propriétés thérapeutiques de la gentiane, sur son emploi actuel, terminera cette étude.

PREMIÈRE PARTIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE DE LA GENTIANE

CHAPITRE PREMIER

Historique.

La gentiane jouissait encore, au début du xix^e siècle, d'une telle réputation médicale qu'aussitôt après la découverte de la quinine, à cette brillante époque où la chimie des corps immédiats prenait son essor, CAVENTOU attaquait son analyse, cherchant à en isoler le principe amer, « afin, dit-il, de l'étudier comparativement avec celui que M. PELLETIER et moi avions précédemment extrait des quinquinas ». Ayant appris que HENRY poursuivait de son côté de semblables recherches, il s'empessa de lui faire part de ses résultats et les deux savants publièrent en collaboration leur travail « sur le Principe qui cause l'amertume de la gentiane » (J. de Ph. et Ch., 1821, p. 173). Ils obtinrent une masse cristalline « poisseuse et de consistance molle », jaune, amère, insoluble dans l'eau : ils l'appelèrent *gentianin*.

HENRY et CAVENTOU épuisent successivement la poudre de gentiane par l'éther, par l'alcool, par l'eau froide.

1^o L'éther évaporé laisse déposer une masse jaune, amère : c'est le gentianin, mélangé à des matières grasses. Celles-ci sont séparées par un lavage avec de l'alcool fort.

2^o Par distillation, l'alcool donne un extrait amer. On le redissout

dans l'alcool et on ajoute de l'éther. Un sirop se précipite : il n'est plus que très faiblement amer. HENRY et CAVENTOU le prirent pour le sucre incristallisable si commun dans les végétaux : il composait selon eux la plus grande partie de l'extrait de gentiane. Quant au principe amer, il était resté dans le mélange d'alcool et d'éther : ce mélange ne donna qu'une masse amorphe, très amère.

Ce procédé de précipitation par l'éther de l'extrait dissous dans l'alcool est fort remarquable. Si là gentiane ainsi traitée avait contenu le glucoside cristallisable qui fut découvert 40 ans plus tard, les deux chimistes français l'auraient certainement isolé. C'est du reste ce procédé, légèrement modifié, qui a réussi à leurs successeurs.

3^e Enfin l'eau froide, donnant des liqueurs visqueuses, leur parut contenir de la gomme.

Ils ne trouvèrent dans la racine ni amidon, ni inuline.

En 1837, TROMSDORF reprit l'étude du gentianin et montra que ce corps n'était qu'un mélange (Ann. der Pharm., tome XXI, p. 134). Le traitant par des quantités modérées d'alcool et d'éther, il en sépara un corps résineux très amer et des cristaux jaune soufre dépourvus d'amertume. LECONTE, en 1838 (*ibid.*, t. XXIII, p. 465), confirmait ces résultats, et le nouveau corps jaune, désigné sous le nom de *gentisine*, faisait l'objet des travaux ultérieurs de la part de BAUMERT, HLASIWETZ et HABERMANN, et plus récemment de KOSTANECKI et de ses collaborateurs.

En 1838, DULK reprit la recherche du principe amer (Arch. der Ph., 2^e série, XV, 255).

Pour l'obtenir, il fit un extrait alcoolique de gentiane sèche, en précipita par l'eau les corps résineux, et tenta de détruire le sucre par fermentation ; puis il traita cet extrait par l'acétate de plomb ammoniacal, et, décomposant le précipité par H^2S , il obtint un corps amorphe, très amer, soluble dans l'eau en toutes proportions, qui ne contenait pas de sels. L'étude n'en fut pas poursuivie.

En 1860, LEIBUNDGUT, qui travaillait au laboratoire de LUDWIG, traitait par le charbon l'extrait de gentiane sèche ; le charbon

en fixait presque toute l'amertume. Epuisant le charbon par l'alcool, il en retira un sirop brun, très amer, incristallisable, qui ne précipitait ni par le tanin, ni par les sels de plomb.

Les essais de LEIBUNDGUT furent pour KROMAYER, assistant de LUDWIG, l'occasion de nouvelles recherches. « Je pensai, dit-il, qu'on obtiendrait de meilleurs résultats en employant de la racine fraîche. Presque toutes les plantes charnues, quand on les met en tas en vue d'une dessiccation rapide toujours artificielle, sont exposées à une chaleur plus ou moins élevée : les principes amers, particulièrement, subissent des transformations à de hautes températures, c'est-à-dire passent à l'état amorphe » (Arch. der Pharm., 1862, t. CX, p. 27). Il fut ainsi amené à découvrir la *gentiopicroïne*.

Comme LEIBUNDGUT, il fixait le principe amer par le charbon et l'en retirait par l'alcool. La liqueur alcoolique distillée, le résidu était redissous dans l'eau, déféqué par le sous-acétate de plomb, et, après l'élimination de l'excès de Pb par H²S, concentré et agité avec de l'éther : le principe amer ne tardait pas à cristalliser. Il l'appela gentiopicroïne. Mais ayant reconnu que le charbon ne prend pas toute l'amertume, il dissolvait le reste de l'extrait dans l'alcool et le précipitait par l'éther : l'addition d'éther à l'alcool précipitait les sucres ; la liqueur éthéro-alcoolique évaporée donnait de nouveaux cristaux.

KROMAYER eut ainsi un rendement de 4 gr. de gentiopicroïne pour 3 kilos de racines. Il attribua au nouveau corps la formule C²⁰H³⁰O¹² et reconnut que c'était un glucoside.

En 1900, MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY donnèrent un nouveau procédé de préparation de la gentiopicroïne. Comme KROMAYER, ils s'adressèrent à la gentiane fraîche, mais la donnée sur laquelle ils s'appuient est différente et plus précise : « Nombre de principes immédiats qui existent dans les êtres vivants disparaissent après la mort, et cela souvent en peu de temps, sous l'influence des ferments solubles oxydants et

hydratants qu'ils renferment, quels que soient les procédés de conservation employés.

« Si donc on veut isoler ces principes de végétaux vivants par exemple, la première précaution à prendre doit consister à détruire le plus rapidement possible les ferments en question. On y arrivera en découpant ces végétaux vivants et en faisant tomber les morceaux au fur et à mesure dans l'alcool porté et maintenu à l'ébullition. »

L'extrait alcoolique cristallise au bout d'un temps plus ou moins long. Les cristaux séparés à la trompe sont purifiés par recristallisation dans un mélange d'alcool, de chloroforme et d'éther. Le reste de l'extrait est repris par un mélange d'alcool et de chloroforme et additionné ensuite d'éther. Il abandonne encore du glucoside cristallisé.

MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY en ont ainsi retiré 250 gr. de 22 kilos de racines fraîches (J. de Ph. et Ch., 1900, II, 421).

Les sucres de la gentiane ont fait dans ces derniers temps l'objet des recherches de MM. BOURQUELOT et NARDIN, de MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY (Annales de Physique et de chimie, 1902). Ils fixèrent ainsi la véritable nature du *gentianose* que MEYER avait signalé en 1882 dans la racine fraîche, et découvrirent un nouveau biose : le *gentiobiose*. MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY ont encore reconnu la présence de *pectine* dans la gentiane : ils ont de plus essayé de se rendre compte des modifications que subit la racine au cours de sa dessiccation. Nous reviendrons sur tous ces points.

Ayant besoin d'une notable quantité de gentiopierine tant pour des recherches cliniques que pour une étude plus complète de ce glucoside encore peu connu, il ne nous était guère possible de nous adresser au procédé de préparation de MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY qui, de l'aveu même des au-

teurs, « nécessite des manipulations longues et délicates ». Nous avons donc été amené à en chercher un qui fût tout à fait pratique. L'éther acétique nous l'a donné.

Comme KROMAYER, comme MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY, nous partons de l'extrait alcoolique préparé avec la racine fraîche. En l'épuisant par l'éther acétique, nous le séparons en deux parties : l'une *amère*, qui comprend les glucosides avec la gentisine, les graisses...; l'autre *sucrée*, qui ne renferme plus que les sucres et les sels. C'est dans cet ordre que nous étudierons les constituants de la gentiane.

CHAPITRE II

Gentiopictine

PRÉPARATION

Pour établir un nouveau procédé de préparation de la gentiopictine, il fallait savoir à quel état elle se trouve dans la gentiane : y est-elle libre ou combinée? MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY avaient vu l'extrait alcoolique cristalliser spontanément : une partie était donc libre. Le reste était-il à l'état de tannate? On pouvait espérer que non, car l'extrait de gentiane ne donne que faiblement la réaction du tanin avec FeCl_3 , moins encore avec le vanadate d'ammoniaque. Puisque la gentiopictine paraissait être tout entière à l'état libre, il ne s'agissait plus que de trouver un solvant convenable qui en dépouillât l'extrait alcoolique. L'éther acétique est celui qui nous a le mieux réussi. Il nous a même donné plus que nous ne cherchions : non seulement il enlève à l'extrait de gentiane la gentiopictine cristallisée, mais encore un autre glucoside, amorphe, extrêmement soluble dans l'eau, plus amer même que la gentiopictine, et à peu près en égale quantité : la *gentiamarine*, comme nous proposons de l'appeler.

1° Préparation de l'extrait alcoolique. — De la racine de gentiane, fraîche et mondée, est découpée, pilée grossièrement, et jetée aussitôt dans trois fois son poids d'alcool à 85°. On porte l'alcool à l'ébullition, puis on retire le feu. Après

24 heures de digestion, on exprime la gentiane, on filtre la liqueur alcoolique, distille l'alcool et amène le résidu en consistance d'extrait clair.

2^o Traitement de l'extrait alcoolique par l'éther acétique. — L'extrait alcoolique, additionné au besoin d'eau de manière à en contenir environ 17 p. 100, est épuisé méthodiquement par de l'éther acétique hydraté bouillant : on en emploie 25 à 30 fois son poids. L'éther acétique est filtré, puis concentré ; quand la liqueur est réduite des $\frac{4}{5}$ environ, on la laisse refroidir. Il se dépose d'abord un sirop foncé A, qu'on sépare soigneusement ; après quoi l'éther acétique laisse cristalliser de la gentiopicroine, blanche et presque pure : on la passe à la trompe et la lave avec de l'éther acétique neuf.

L'éther acétique séparé de cette première cristallisation est encore concentré graduellement tant qu'un dépôt sirupeux se produit par refroidissement : on recueille ce sirop brun B et le réunit au précédent. Finalement, l'éther acétique, coloré en brun, ne laisse plus rien à déposer ; il contient des graisses, de la cholestérine, de la gentianine... ; on le traitera ultérieurement.

Les sirops foncés A et B, exposés sur les assiettes, ne tardent pas à se solidifier en masse cristalline. Quand le produit est sec, on le dissout à chaud dans son poids d'alcool absolu : par refroidissement la gentiopicroine cristallise. Au bout de quelques jours on la passe à la trompe et la lave avec de l'alcool absolu.

L'alcool contient encore un peu de glucoside cristallisable mélangé à du glucoside amorphe (gentiamarine) : on peut l'en séparer par concentration convenable. Finalement l'alcool ne tient plus guère en dissolution que du glucoside amorphe (voir ch. III).

3^o Purification. — La gentiopicroine ainsi obtenue n'est pas absolument pure. Elle ne se dissout pas totalement dans l'eau :

elle y laisse déposer un glucoside insoluble, de formule $C^{25}H^{28}O^{16}$, dont il sera parlé plus loin (ch. IV). La teneur en corps étranger, toujours minime, est ordinairement de 1 p. 100.

Pour purifier la gentiopicrine, on la traite par l'eau, ou mieux par un éther acétique obtenu en mélangeant parties égales d'éther anhydre et d'éther saturé d'eau. On sature donc de gentiopicrine cet éther bouillant; on filtre, et par refroidissement la gentiopicrine pure cristallise. Par concentrations convenables de l'éther acétique, on obtient de nouvelles cristallisations. Finalement, on évapore à siccité l'éther acétique dans lequel s'est accumulé le produit insoluble : on reprend par l'eau et on filtre. Le corps insoluble reste sur le filtre. La solution aqueuse est évaporée et on fait cristalliser le reste de la gentiopicrine par un nouveau traitement à l'éther acétique.

En fait, nous avons épuisé nos extraits par portions de 150 gr. que nous avons traitées par quatre agitations successives avec 1 kilogr. d'éther acétique chaque fois. On peut ainsi épuiser en une dizaine de jours l'extrait alcoolique provenant du traitement de 25 kilos de racines. On remarquera que l'éther acétique étant récupéré par distillation on n'a de ce chef que des pertes insignifiantes. Ce procédé de préparation de la gentiopicrine est donc tout à fait pratique.

RENDEMENTS

Selon leur provenance, la date de leur récolte, les racines fraîches de gentiane fournissent des rendements plus ou moins élevés en glucoside cristallisé. Celles que nous avons traitées provenaient d'Auvergne ou du Dauphiné. Elles avaient été récoltées en juillet, fin septembre, ou fin octobre.

Ces racines ont donné en moyenne 17 gr. de glucosides bruts pour 100 gr. d'extrait mou (à 18 p. 100 d'eau); soit 21 pour l'extrait supposé sec. Les rendements extrêmes ont été de 12,4 de glucosides bruts pour 100 d'extrait mou (soit 14,7 p. 100 d'extrait sec) et de 23 gr. p. 100 d'extrait mou (à 17 p. 100 eau) (soit 28,9 p. 100 d'extrait sec). Dans le premier cas, les racines avaient été récoltées fin septembre; dans le second, elles avaient été arrachées vers le 20 octobre et venaient des environs de Grenoble.

Le pouvoir rotatoire brut de ces glucosides a peu varié : de $\alpha_D - 134^\circ$ à $- 157^\circ$, soit en moyenne $\alpha_D - 145^\circ$; ce qui donne, comme on le verra plus loin, des mélanges à peu près égaux de gentiopierine (à $\alpha_D - 198^\circ 5$) et de gentiamarine ($\alpha_D - 85^\circ$).

Comme la gentiane fraîche contient environ 20 p. 100 de matière sèche à 100° (chap. V) et que le suc exprimé de la plante donne 15 p. 100 d'extrait sec, on voit que 100 gr. de gentiane fraîche donnent pour les chiffres extrêmes de 2 gr. 05 à 4 gr. 06 de glucosides totaux, soit en moyenne 3 gr. 30. 1 kilo de gentiane fraîche fournit ainsi 10 à 23 gr. de gentiopierine cristallisée, soit 16 à 17 gr. en moyenne. *Un gramme de gentiopierine représente la quantité moyenne de glucoside cristallisé contenue dans 60 grammes de racine fraîche.*

Remarquons la richesse variable des extraits en glucosides, puisque les chiffres obtenus ont été presque du simple au double : le dosage d'un extrait (chap. V) n'est donc pas superflu.

COMPOSITION

L'hydrolyse de la gentiopierine, sa cryoscopie, ses propriétés chimiques ne s'accordent pas, comme on le verra, avec la formule $C^{20} H^{30} O^{12}$ que KROMAYER lui a assignée.

La gentiopierine déshydratée à $105-110^\circ$ nous a donné les

résultats suivants, qui permettent de représenter le corps anhydre par la formule $C^{16} H^{20} O^9$.

	Trouvé		Calculé pour
	I	II	$C^{16} H^{20} O^9$
C	53.43	53.27	53.93
H	5.84	5.79	5.62
I. Matière : 0.3060	—		$CO^2 : 0.5995$
II. Matière : 0.3005	—		$H^2O : 0.1610$
			$CO^2 : 0.5870$
			$H^2O : 0.1570$

Eau de cristallisation. Point de fusion. — La gentiopicrine nous a donné des nombres très discordants comme eau de cristallisation. Quand elle avait cristallisé dans l'eau ou dans l'éther acétique hydraté, et qu'elle avait été desséchée sur SO^4H_2 , elle perdait à 100° , puis à $105^\circ-110^\circ$, de 0,5 à 2,5 p. 100 sans que nous puissions saisir la cause de ces différences. Elle se colorait plus ou moins fortement en se déshydratant. Or la formule $C^{16}H^{20}O^9$, $1/2 H^2O$ exige une perte de 2.45 p. 100. KROMAYER, portant ses cristaux à 100° , avait trouvé une perte de 2,31 à 2,62 p. 100.

Nous avons beau multiplier nos essais, quand, en prenant le point de fusion de divers échantillons, nous les vîmes fondre (au bloc Maquenne) les uns immédiatement à $121-122^\circ$, les autres à 127° , les autres enfin à 191° . Or la gentiopicrine déshydratée à $105-110^\circ$, dont nous avons donné l'analyse plus haut, fondait à 191° .

Toutes nos anomalies d'eau de cristallisation s'expliquaient ainsi. La gentiopicrine cristallise tantôt anhydre et tantôt hydratée. Celle qui se dépose de l'éther acétique anhydre ou de l'alcool absolu est toujours anhydre. Celle qui cristallise dans l'eau (1) ou dans l'éther acétique à plus de 15 p. 100 d'hydratation est tantôt anhydre, tantôt (et plus souvent)

(1) Un fait analogue a été observé par M. MAQUENNE avec l'inosite droite : pendant longtemps il n'a pu l'obtenir, cristallisée dans l'eau, qu'à l'état anhydre. (*Ann. de Phy. et Ch.*, 1891, 6^e série, XXII, 271.)

hydratée, tantôt formée par un mélange de cristaux anhydres et de cristaux hydratés.

Nous avons alors fait les analyses suivantes d'un échantillon fondant à 122° et ayant perdu 0,001 en 14 jours d'exposition sur SO^4H^2 .

	Trouvé		Calculé pour
			$\text{C}^{16}\text{H}^{20}\text{O}^9, 1/2 \text{H}^2\text{O}$
	I	II	
C	52.08	52.07	52.62
H	5.80	5.88	5.76
I. Matière :	0.298	—	$\text{CO}^2 : 0.569 \text{ — } \text{H}^2\text{O} : 0.156$
II. Matière :	0.410	—	$\text{CO}^2 : 0.783 \text{ — } \text{H}^2\text{O} : 0.217$

C'était donc bien de la gentiopicine hydratée.

Nous avons, d'autre part, fait l'analyse d'un échantillon de gentiopicine ayant cristallisé dans l'alcool absolu. Séchée plusieurs jours sur l'acide sulfurique, elle fondait à 188°. Portée à 100° pendant une heure, elle a perdu 0,002; elle fondait alors à 190-191° et était parfaitement blanche.

	Trouvé
C	53.44
H	5.78
Matière :	$0.3615 \text{ — } \text{CO}^2 : 0.7085 \text{ — } \text{H}^2\text{O} : 0.1880$

C'était bien de la gentiopicine anhydre.

En résumé, *la gentiopicine hydratée* $\text{C}^{16} \text{H}^{20} \text{O}^9, 1/2 \text{H}^2\text{O}$ fond à 121-122°; *la gentiopicine anhydre* fond à 191°.

Nous ajouterons que la gentiopicine qui a fondu à 121-122° au bloc Maquenne durcit en se déshydratant et ne fond plus alors qu'aux environs de 191°. La fusion à 121-122° est précédée d'un ramollissement à partir de 118°.

La gentiopicine hydratée ne perd pas sensiblement de poids si on l'expose sur $\text{SO}^4 \text{H}^2$: la perte à 100° est très lente et toujours partielle : la déshydratation complète n'a lieu qu'à partir de 105°. — Contrairement à l'assertion de Kro-

MAYER, nous n'avons pas vu ces cristaux s'effleurir à l'air.

La gentiopierine de KROMAYER fondait entre 120 et 125°. Il donne l'analyse suivante du corps séché à 100°.

			Pour C ²⁰ H ³⁰ O ¹²
C	52.158	51.907	51.948
H	6.40	6.533	6.494

(matière 0,297 et 0,238). Il est probable, d'après ces chiffres, que KROMAYER avait cru déshydrater son produit, qui était cependant resté hydraté. Il attribuait au corps hydraté la formule (2 C²⁰ H³⁰ O¹², 1,5 H²O) exigeant une perte de 2,83 0/0.

CRYOSCOPIE

La cryoscopie de la gentiopierine s'accorde bien avec la formule C¹⁶ H²⁰ O⁹ (M = 356).

P (Poids de glucoside dans 100 gr.) de dissolvant.	α (Abaissement du point) de congélation.	$K = \frac{a \times 356}{P}$
5	0°24	17.09
3	0°15	17.80
2	0°10	17.80
1	0°053	18.86

On voit ici l'influence bien connue de la concentration sur la détermination des poids moléculaires. K se rapproche d'autant plus de la valeur qu'on lui attribue en général (18,5) que la solution est plus étendue : ce que RAOULT a montré.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

La gentiopierine est un corps blanc, bien cristallisé.

M. WYROUBOFF a bien voulu examiner les cristaux de gentiopierine anhydre et hydratée; nous ne saurions trop le remercier de cette extrême obligeance. Voici la note qu'il nous a remise à ce sujet :

« Les cristaux ne sont pas mesurables, non pas tant à cause de leur petitesse qu'à cause des faces striées, qui ne donnent aucune image nette. Il a donc fallu recourir à l'examen microscopique. Cet examen montre que les deux espèces de cristaux (anhydres et hydratés) sont orthorhombiques ; ils paraissent identiques. Ce sont des prismes avec un pointement de deux facettes a^1 (101) ou e^1 (011). Ils éteignent suivant leur allongement et les axes optiques très écartés sont perpendiculaires à la base, sans qu'on puisse dire s'ils sont parallèles à h^1 (100) ou à g^1 (010) ».

La gentiopierine cristallisée a une densité de $D = 1.454$.

C'est un corps extrêmement amer, mais sans astringence.

Solubilité. — La gentiopierine se dissout à 15° dans 4 parties d'eau, avec abaissement de température. Sa solubilité dans l'alcool est d'autant plus grande que celui-ci est de titre plus faible :

1 partie de gentiopierine se dissout à 15° dans :

2,3	alcool à 60°
5,3	alcool à 80°
10,7	alcool à 90°
23,3	alcool à 95°
54	alcool à 99° 1

Elle se dissout dans 6,9 parties d'alcool à 99° 1 bouillant ; dans 64,4 acétone anhydre et dans 11,2 acétone à 5 p. 100 d'eau ($T = 22^\circ$).

Ses solubilités sont différentes dans l'éther acétique selon que celui-ci est plus ou moins hydraté. On les a déterminées en employant de l'éther acétique anhydre, de l'éther acétique saturé d'eau et de l'éther acétique que j'appellerai semi-hydraté, obtenu en mélangeant des volumes égaux des deux précédents. On a trouvé les chiffres suivants :

1 partie gentiopierine exige pour se dissoudre :

éther acétique saturé d'eau	{ 23	parties à 17°
D = 0,906 à 15°	{ 21 à 22	parties à ébullition.
éther acétique 1/2 hydraté	{ 64,3	parties à 17°
D = 0,902 à 15°	{ 45,1	parties à ébullition.
éther acétique anhydre	{ 943	parties à 17°
D = 0,896 à 15°	{ 232	parties à ébullition.

Elle se dissout donc d'autant mieux dans l'éther acétique que celui-ci est plus hydraté. La différence de solubilité dans cet éther froid ou bouillant est faible. On voit que si l'éther hydraté est avantageux pour traiter l'extrait de gentiane, il est préférable d'employer l'éther moins hydraté quand on veut la faire cristalliser.

La gentiopierine est facilement fixée par le charbon. On a vu que KROMAYER mettait à profit cette propriété pour la préparation du glucoside. Des essais nous ont montré que, à poids égaux de charbon et de glucoside (solution à 5 p. 100 : contact d'une demi-heure) le charbon fixe à froid 1/7 de gentiopierine; à 100° il en fixe plus de 1/5 (21.6 p. 100).

Pouvoir rotatoire. — La moyenne de nombreuses déterminations du pouvoir rotatoire en solution aqueuse — concentration variant de 2 à 10 p. 100 — conduit à la valeur $\alpha_D = -198^{\circ},5$, rapportée au corps hydraté $C^{16}H^{20}O^9, 1/2 H^2O$ (P = 1 gr.; V = 15 cc.; $\alpha = -26^{\circ} 30'$; l = 2.) Pour le corps anhydre, j'ai trouvé $\alpha_D = -200^{\circ},7$. [P = 1 gr.; V = 15 cc.; $\alpha = -26^{\circ} 46'$; l = 2]. Il n'y a pas de multirotation.

MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY, pour des solutions à 2 p. 100, avaient trouvé $\alpha_D = -196^{\circ}$.

Coefficient de partage de la gentiopierine entre l'eau et l'éther acétique hydraté. — Si on agite une solution aqueuse de gentiopierine avec un excès d'éther acétique hydraté, celui-ci prend de la gentiopierine à la solution aqueuse et celle-ci dissout 1/7 de son volume d'éther acétique. Si on dose alors dans les deux liquides, séparés et éclaircis par le repos, la

gentiopicroine qui y est contenue, on trouve que 1 vol. de la solution aqueuse renferme de 27 à 30 fois plus de glucoside que 1 vol. de la solution étherée. Le coefficient de partage de la gentiopicroine entre l'eau et l'éther acétique hydraté est donc compris entre 27 et 30, soit 28,5.

Ce chiffre n'a pas sensiblement varié quand on a dissous une partie de glucoside dans des quantités d'eau allant de 2 à 14 parties.

On a agité avec 25 cc. d'éther acétique saturé d'eau des solutions de 0 gr. 50 gentiopicroine dans des quantités croissantes d'eau ($T = 19^{\circ}$). On a ensuite dosé au polarimètre le glucoside pris par l'éther. En ajoutant à la solution aqueuse le volume de l'éther acétique dont elle s'est saturée, et en retranchant le volume de la gentiopicroine enlevée, on a tous les éléments pour calculer le coefficient de partage. Le tableau suivant donne les résultats obtenus :

0 gr. 50 gentiopicroine dissoute dans n cc. d'eau	Poids de glucoside pris par les 25cc. éther acétique	Rotation α de l'éther acétique (1 = 2)	Coefficient de partage
n = 1	0.205	— 3°15'	27
— 1.25	0.177	— 2°50'	28.3
— 1.50	0.165	— 2°38'	26.2
— 2	0.146	— 2°12'	24.8
— 2.5	0.099	— 1°35'	32.8
— 3	0.094	— 1°30'	29
— 3.5	0.083	— 1°20'	28.9
— 4	0.073	— 1°10'	30.5
— 4.5	0.063	— 1°	30
— 5	0.058	— 0°55'	31.5
— 6	0.052	— 0°50'	30
— 7	0.047	— 0°45'	27.9

Le glucoside amorphe (gentiamarine) a sensiblement le même coefficient de partage que la gentiopicroine cristallisée.

L'expérience a montré que les extraits de gentiane doivent être considérés comme des solutions de glucosides dissous dans l'eau que renferme cet extrait : les matières étrangères su-

créées (Gentianose...) n'ayant pas d'influence sur la valeur du coefficient de partage.

Extrait de gentiane à 17 p. 100 d'eau et 24 p. 100 de glucosides. Nous l'avons traité par portion de 150 gr. à la fois. Or ce poids d'extrait se comporte vis-à-vis de l'éther acétique comme une solution occupant le volume de l'eau (25 cc. 5) et des glucosides (24 cc.), soit 49 cc. 5. En traitant cet extrait par 1 kilo d'éther acétique (1100 cc.), on emploie ainsi 22 fois le volume de la solution de glucoside.

Voici les nombres obtenus en faisant 4 traitements successifs de ces 150 gr. d'extrait par 1 kilo d'éther acétique chaque fois.

						Coefficient de partage
Après la 1 ^{re} agitation,	α	—	4°50,	ayant extrait	18 gr.	30.7
— 2 ^e	—	α	— 2°75	—	10.3	33.2
— 3 ^e	—	α	— 1°25	—	4.6	36.7
— 4 ^e	—	α	— 0°50	—	2.75	30.9
						36.65

Le mélange des glucosides avait α_0 — 147°. L'examen des poids de glucosides obtenus montre qu'il a dû en rester sensiblement 2 gr. qui n'ont pas été pris par l'éther acétique.

Le traitement de l'extrait de gentiane par l'éther acétique hydraté n'est donc pas un simple épuisement, auquel cas le premier kilogramme d'éther acétique aurait largement suffi pour enlever toute la gentiopicroine. La connaissance des coefficients de partage définis par BERTHELOT et JUNGLEISCH trouve ici une intéressante application.

La conséquence pratique de tous ces faits, c'est que, dans l'extraction de la gentiopicroine par l'éther acétique, les rendements sont d'autant plus forts que les solutions de glucoside sont plus concentrées et qu'on fait plus de traitements avec le plus d'éther acétique possible chaque fois.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Précipitation par le tanin et SO^4Mg . — La gentiopicroine n'est pas précipitable par le tanin : elle ne l'est pas non plus par le sulfate de magnésie (ou autres sels neutres). *Mais son tannate soluble dans l'eau y devient insoluble quand on sature celle-ci de SO^4Mg .* Pour retirer le glucoside de cette combinaison, on décompose le tannate, suivant le mode classique, par la chaux ou l'oxyde de plomb humide.

Cette propriété est importante. En la généralisant, on a une méthode nouvelle de recherche des glucosides qui amènera certainement la découverte de corps nouveaux que les procédés actuels n'ont pas encore permis d'obtenir. Cette méthode m'a été inspirée par mon père : elle m'a conduit, on le verra plus loin, à isoler un autre glucoside dans la racine de gentiane : la gentiamarine.

Cette insolubilisation par le tanin et le sulfate de magnésie n'est cependant pas intégrale : une partie du tannate reste toujours dissoute et échappe à la précipitation. Cette perte est d'autant plus forte que la solution de glucoside est plus étendue et qu'on emploie moins de tanin : on l'a déterminée en employant 1 partie à 1 p. 5 de tanin pour 1 p. de gentiopicroine dissoute dans des proportions d'eau croissantes.

Solution de gentiopicroine à	Perte 0/0 de gentiopicroine quand on emploie	
	1 p. 5 tanin	1 p. tanin
1/5	5.02	5.52
1/10	9	11.7
1/20	15.5	16.8
1/30	18.5	23.4
1/40	23.4	28.5

La gentiopicroine est une lactone dérivée de l'acide gentiopicroinique. — La gentiopicroine dissoute dans l'eau est neutre

au tournesol. Si, dans sa solution, on verse une quantité d'alcali inférieure à celle qu'exige la formation d'un picrinato, on voit la réaction, d'abord alcaline, devenir bientôt neutre.

Expérience : On prend une solution contenant 0 gr. 97 de gentiopierine anhydre pour 10 cc. d'eau. Neutralité absolue au tournesol. On ajoute 1 cc. d'eau de baryte [10 cc. eau de baryte employée = 0.2287 BaO]. Immédiatement la réaction est alcaline au tournesol, mais elle devient neutre au bout de deux minutes. Ajoutons encore 1 cc. d'eau de baryte; cette fois la neutralité n'est atteinte qu'au bout de trois minutes. En continuant ainsi, on voit que la saturation de la gentiopierine est progressive et se fait de plus en plus lentement.

Eau de baryte ajoutée.	Temps au bout duquel la neutralisation est obtenue.
1 cc	2'
2	3'
3	4'
4	4'
5	6'
6	6'
7	10'
8	15'
9	45'
10	reste alcalin au bout de 24 h.

La courbe correspondant à la réaction est représentée par la figure 1 page 28.

La gentiopierine se conduit donc comme une véritable lactone qui, sous l'influence d'un alcali, s'hydrate et se transforme progressivement en acide. Les sels obtenus à partir de la gentiopierine sont donc les sels de l'acide gentiopierinique $C^{16}H^{22}O^{10}$.

La saturation par les carbonates alcalins est fort incomplète. C'est une propriété des lactones.

Gentiopierinates. Gentiopierinate de baryte. — Pour savoir

la quantité de BaO fixée par la gentiopicrine dans l'expérience précédente, il suffira de neutraliser par SO^4H^2 à 1 p. 100 le léger excès de baryte ajouté. On trouve ainsi que 1 gr. de gentiopicrine a saturé 0,219 BaO [=0,1954 Ba]. Or, le calcul

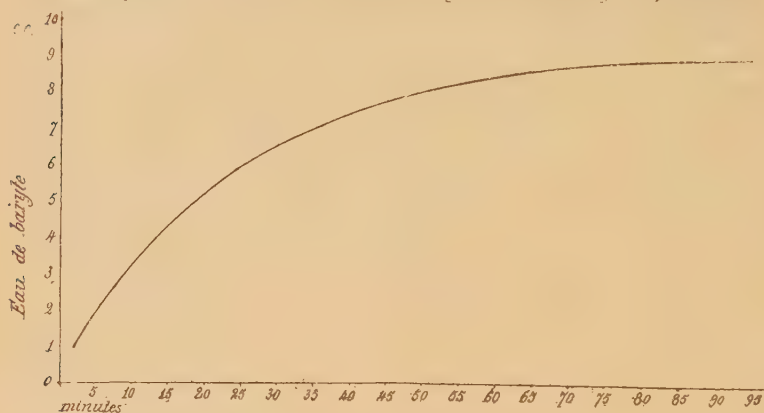


Figure 1.

montre que 1 gr. 056 d'acide gentiopicrinique, correspondant à 1 gr. de gentiopicrine, devrait fixer 0,222 BaO [=0,199 Ba]. La formule du gentiopicrate de baryte est donc bien $(\text{C}^{16}\text{H}^{21}\text{O}^{10})^2 \text{Ba}$.

Le sel ainsi obtenu a un pouvoir rotatoire de $\alpha_D -142^\circ$. Ce pouvoir rotatoire est stable; il n'avait pas varié après 15 jours. Ce sel abandonné sur l'acide sulfurique se dessèche sans cristalliser. Il est indécomposable par CO^2 . Il n'est plus amer.

Gentiopicrate de potasse $\text{C}^{16}\text{H}^{21}\text{O}^{10}\text{K}$. — On a ajouté avec précaution une solution titrée de KOH à une solution de gentiopicrine jusqu'à stabilité de la réaction alcaline. 1 gr. de gentiopicrine a ainsi saturé 0,1564 KOH (théorie : 0,1572). Même allure dans la réaction que précédemment.

Gentiopicrate de plomb. — La gentiopicrine ne précipite pas les sels de plomb; mais par addition d' AzH^3 il se forme un précipité blanc jaunâtre. Lavé à l'eau ammoniacale, des-

séché sur SO^4H^2 puis à 100° , ce sel répond à la formule $(\text{C}^{16}\text{H}^{21}\text{O}^{10})^2 \text{Pb}$, 6PbO . Trouvé Pb : 62,97. Calculé : 63,36. (0 gr.92 de gentiopicrinat de plomb ont donné 0.848 SO^4Pb).

Les sels de l'acide gentiopicrinique donnent avec FeCl^3 une coloration jaune chamois intense, qui ne disparaît pas par addition d'une grande quantité d'eau.

Instabilité de l'acide gentiopicrinique. Sa transformation en gentiopicrine. — Si l'on décompose le gentiopicrinat de baryte par SO^4H^2 , on met en liberté l'acide gentiopicrinique. Quand on fait la réaction, on constate que la liqueur, d'abord sans saveur, devient rapidement amère. Il est donc à supposer que en solution l'acide se transforme progressivement en gentiopicrine. C'est ce que montre l'expérience :

On prend 1 gr. 79 de sel de baryte, correspondant à 0,320 BaO. Dans la solution, on verse la quantité exactement équivalente de SO^4H^2 , soit 0,205. On a ainsi une liqueur acide au tournesol, qui ne doit son acidité qu'à l'acide organique mis en liberté (puisque filtrée, elle ne se précipite plus par BaCl^2). Si on avait l'acide picrinique tout entier à l'état libre, il faudrait pour le neutraliser immédiatement 0,320 BaO — soit, dans le cas présent, 14 cc. de l'eau de baryte employée. Mais si on a un mélange d'acide et de lactone, il faudra moins d'alcali. La différence entre BaO théorique et BaO versée donnera la mesure de la lactone existant dans la liqueur.

On trouve ainsi que, au moment même de la réaction, il y a 93,6 p. 100 d'acide gentiopicrinique libre. La transformation en gentiopicrine s'opère graduellement.

	Eau de baryte.	Acide libre 0/0.
immédiatement	13.1.....	93.6
1 heure après	9.2.....	65.7
2 —	6.5.....	46.4
4 —	5.2.....	37.1
7 —	4.....	28.1

La neutralisation complète ne se fait qu'au bout d'une cinquantaine d'heures ($T = 18$ à 20°).

A chaud, la transformation de l'acide en gentiopicrine est très rapide. A 400° , elle a demandé 10 minutes seulement (concentration : 1 pour 30).

Cette transformation se fait plus vite en présence d'un excès d'acide étranger que quand on met strictement l'acide gentiopicrinique en liberté.

Ainsi quand, à une solution de gentiopicrinat de baryte, on ajoute un excès d'HCl ou d'acide acétique, le pouvoir rotatoire s'élève aussitôt avec le premier acide à $\alpha_D - 183^{\circ}8$ et avec le second à $\alpha_D - 180^{\circ}$. Après 24 heures, il était remonté à $\alpha_D - 194^{\circ}4$ et $195^{\circ}2$.

Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pu isoler l'acide gentiopicrinique.

En résumé, il résulte des expériences précédentes que l'acide gentiopicrinique est instable à l'état libre : il se transforme progressivement en lactone correspondante, c'est-à-dire en gentiopierine.

Nous insistons en terminant sur le manque d'amertume de l'acide et de ses sels, alors que la gentiopierine possède au plus haut degré ce caractère organoleptique.

Acétine. — Chauffée avec de l'anhydride acétique en présence de $ZnCl_2$, la gentiopierine donne une acétine insoluble dans l'eau, et qui, dissoute dans l'alcool chaud, laisse par refroidissement déposer de belles aiguilles blanches : c'est avec l'alcool à 60° qu'on obtient la plus belle cristallisation. Cette solubilité dans l'alcool est très élevée à chaud, elle est faible à froid (116 p. alcool à 90° , à froid).

Cette acétine a un pouvoir rotatoire de $\alpha_D = - 164^{\circ}$ (dissoute dans l'alcool à 90°).

Elle fond à $138-139^{\circ}$ au bloc Maquenne.

L'analyse montre que c'est un éther pentacétique, répondant à la formule $C^{16}H^{15}O^4 (C^2H^3O^2)^5$.

	Trouvé	Calculé pour $C^{16}H^{15}O^4(C^2H^3O^2)^5$
C	54.54	55.42
H	5.48	5.21
Matière : 0,3025 — CO^2 : 0,6050 — H^2O : 0. 1495		
Rendement 150 p. 100; théorique 159 p. 100.		

D'autre part, l'hydrolyse de l'acétine a été effectuée à 100° par SO^4H^2 à 4 p. 100, en matras scellé, pendant 6 heures et demie. On a alors distillé la liqueur et dosé l'acide passé dans le distillat. $C^2H^4O^2$ trouvé : 56,03 p. 100; théorie 53.

Pouvoir réducteur. — La gentiopierine, même la plus pure, réduit très légèrement la liqueur de Fehling : on a ainsi trouvé que 1 gr. de glucoside a un pouvoir réducteur de 0,012.

Certains glucosides, la xanthorhamnine, par exemple, ont aussi un très léger pouvoir réducteur.

Gentiopierine et oxygène. — Le glucoside cristallisé est inaltérable à l'air : à peine se teinte-t-il très légèrement à la longue. Par contre, ses solutions, avec le temps, se colorent toujours; il y a en même temps baisse du pouvoir rotatoire.

Une solution alcoolique de gentiopierine qu'on laisse s'évaporer lentement à l'air prend une légère teinte bleutée. Du papier à filtre, imbibé d'une solution aqueuse de glucoside, se colore de même en bleu par la dessiccation.

Une solution alcaline de gentiopierine n'absorbe pas l'oxygène (expérience faite sur la cuve à mercure).

Réactions colorées. — La gentiopierine ne donne pas avec les divers réactifs de colorations aussi sensibles et aussi caractéristiques que certains glucosides ou alcaloïdes, ou que son produit de dédoublement, la gentiogénine.

Néanmoins les réactions suivantes doivent être signalées. Si, sur du chlorure de zinc mélangé de gentiopierine, on verse de l'acide sulfurique concentré, il se développe une coloration rouge; on obtient de même une coloration rouge orangé

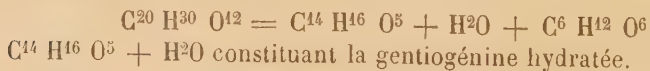
par l'azotate d'urane et AzH^3 . L'aldéhyde formique et AzH^3 donnent avec la gentiopicrine une coloration jaune qui ne disparaît pas par addition d'eau.

La gentiopicrine réduit les sels ferriques : on obtient du bleu de Turnbull lorsqu'à une goutte de ferricyanure de potassium, additionnée d'une goutte de $FeCl^3$, on ajoute un peu de gentiopicrine. Si, à un peu de gentiopicrine, on ajoute une pincée de molybdate d'ammoniaque, puis une goutte d'eau, et, après mélange, quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, on obtient une belle coloration bleue qui s'accroît avec le temps : elle disparaît par addition d'eau.

A signaler encore la belle coloration jaune au contact des alcalis, la coloration verte par le bichromate de potasse et SO^4H^2 concentré, colorations banales et communes à un grand nombre de corps.

La gentiopicrine ne donne aucune coloration en présence de $FeCl^3$, fait déjà signalé par KROMAYER. Par contre, lorsqu'elle contient un peu du glucoside insoluble dont il est si difficile de la débarrasser entièrement, elle se colore en vert-olive. Cette réaction, très sensible, permet de reconnaître sa pureté.

Hydrolyse par les acides minéraux et par l'émulsine. — KROMAYER a vu que la gentiopicrine est un glucoside. En la chauffant au B-M pendant 10 minutes avec HCl ou SO^4H^2 (1), il a obtenu un corps brun, amorphe, qu'il appela *gentiogénine*, et du sucre qu'il dosa par fermentation. Trois essais lui donnèrent 40,18; 31,86; 33,85 p. 100 de sucre : moyenne 35,29 p. 100. Il représenta le dédoublement de la gentiopicrine par l'équation :



On voit, d'après cette équation, que la gentiopicrine ne

(1) KROMAYER ne donne pas le titre des acides employés; il dit simplement « de l'acide étendu ».

fixerait pas d'eau en s'hydrolysant : elle ne se comporterait pas comme les autres glucosides.

En reprenant cette hydrolyse et en la suivant au polarimètre, nous avons constaté qu'elle est très lente. Pour l'obtenir à peu près complète avec de l'acide à 3 p. 100, nous avons dû chauffer le glucoside pendant 8 heures à 100°, en matras scellé.

Une solution de 4 gr. 47 de glucoside dans l'acide ($V = 44$ cc. 5) marquait $\alpha = 19^{\circ}92$ ($l = 1$). Après une heure de chauffe, elle n'avait plus que $\alpha = 10^{\circ}$; après 2 heures et demie, $\alpha = 5^{\circ}$; après 4 heures, $\alpha = 1^{\circ}75$; après 6 heures, $\alpha + 0^{\circ}50$; enfin après 8 heures, $\alpha + 1^{\circ}50$.

La liqueur a été passée au charbon pour la dépouiller de la petite quantité de glucoside qui n'avait pas encore été attaquée : on a éliminé $So^4 H^2$ par $Co^3 Ba$; la solution, évaporée et lavée à l'éther acétique, n'a pas tardé à cristalliser. C'était du *glucose*.

Plusieurs expériences analogues où l'on a dosé le glucose au Felhing nous ont donné pour le glucose des chiffres allant de 46,8 à 51,4 p. 100. Quant au corps brun, nous en avons retiré de 44,6 à 46,7 p. 100 (1).

La quantité du glucose ainsi obtenue est plus élevée que celle de KROMAYER : son hydrolyse n'avait certainement pas duré assez longtemps. Le poids total des produits de dédoublement n'atteint cependant pas le poids du glucoside mis en œuvre. On en pouvait inférer que la gentiopierine doit se comporter comme la salicine qui, sous l'influence de l'émulsine, fixe de l'eau et se dédouble en glucose et saligénine cristallisée, tandis que, sous l'influence des acides, elle donne du glucose et de la salirétine. Or, la salirétine est de la saligénine qui a perdu de l'eau par éthérification. Il était

(1) Pour obtenir ces chiffres, il faut compter non seulement sur le précipité qu'on recueille directement par filtration, mais encore sur la partie qui s'est dissoute dans la liqueur ; on recueille cette portion en évaporant à siccité le liquide d'hydrolyse préalablement neutralisé et l'épuisant par l'éther : un tiers environ de la gentiogénine est ainsi passé à l'état soluble.

donc tout indiqué d'hydrolyser la gentiopicroine par l'émulsine. J'ai ainsi obtenu la véritable gentiogénine, blanche, cristallisée, qui correspond à la saligénine, alors que le corps brun de KROMAYER est l'analogue de la salirétine.

Plusieurs expériences m'ont démontré que, sous l'influence de l'émulsine, le dédoublement de la gentiopicroine se fait bien avec fixation d'eau. Ce fait étant important à établir, je donnerai le détail de l'une d'elles :

9 gr. 94 gentiopicroine anhydre ; 10 gr. émulsine perdant 8.4 p. 100 à 100°, soit 9.16 matière sèche ; eau 120 cc. Matras scellé, 5 jours à l'étuve à 35°, 2 jours à la température du laboratoire. On concentre rapidement à 50 gr. et on épuise en trois fois par 1 litre et demi d'alcool à 80° bouillant. La partie restée insoluble (A), séchée à 100°, pèse 8 gr. 24. L'alcool a été distillé et l'extrait a été épuisé par 2 litres d'éther acétique hydraté : celui-ci, distillé, a donné 4 gr. 62 de gentiogénine (B). La partie restée indissoute par l'éther acétique, et soluble dans l'eau, pesait, séchée à 100°, 6 gr. 82 (C). On a ainsi retiré un total de 19 gr. 68 de matière (séchée à 100°) pour 19 gr. 10 mis en œuvre. Il y a donc eu fixation de 0 gr. 58 d'eau.

Sous l'influence de l'émulsine, le dédoublement de la gentiopicroine s'est effectué selon l'équation



Elle exige une fixation d'eau de 5 p. 100, avec formation de 50, 56 p. 100 de glucose et 54, 5 p. 100 de gentiogénine.

Dans l'expérience précédente, les 9 gr. 94 de gentiogénine devaient théoriquement fixer 0 gr. 50. — Théoriquement aussi les 9 gr. 94 glucoside devaient donner 5 gr. 03 glucose et 5 gr. 42 gentiogénine. Nous allons les chercher dans A, B et C. Je dirai d'abord qu'une partie de la gentiogénine forme avec l'émulsine une combinaison insoluble dans les solvants ordinaires, et que, pendant l'action de l'émulsine sur la gentiopicroine, une partie de l'émulsine se peptonise et devient soluble dans l'alcool et non coagulable à chaud.

C contient le glucose et la partie peptonisée de l'émulsine. On a précipité celle-ci, sur une portion de la liqueur, par le sous-acétate

de plomb : sur une autre partie, par le tanin : or on a obtenu les mêmes résultats. Après passage au charbon, précédé dans le premier cas de l'élimination de l'excès de plomb par $\text{So}^4 \text{H}^2$, on a examiné la liqueur au polarimètre et dosé le glucose à la liqueur de Fehling. On en a trouvé 4 gr. 98 avec $\alpha_D = + 51^\circ 5$. Il y a donc eu 1 gr. 84 émulsine peptonisée.

B est constitué par la gentiogénine.

A comprend l'émulsine coagulée par l'alcool, plus la gentiogénine fixée. En ajoutant le poids de 8 gr. 24 à celui de l'émulsine peptonisée on trouve 10.08. Comme on n'a employé que 9 gr. 16 émulsine, la différence (0,82) est constituée par la gentiogénine fixée et qu'il convient d'ajouter à B.

On a ainsi trouvé :

Glucose.....	4 gr. 98
Gentioénine..	5 gr. 44

Dans les opérations courantes, il n'est pas nécessaire d'employer une aussi grande quantité d'émulsine. 1 gr. de ferment pour 5 à 8 de glucoside suffit ordinairement : la réaction est à peu près complète au bout d'une dizaine de jours à l'étuve à 35° .

Action de l'eau sur la gentiopicroine. — L'eau bouillante fait déjà subir à la gentiopicroine une baisse de pouvoir rotatoire. Une solution à 10 p. 100, chauffée pendant 8 heures en matras scellé au BM bouillant marquait $\alpha_D = - 187^\circ 5$: la liqueur s'était légèrement teintée, tout en restant très limpide.

A froid les solutions se colorent à la longue et diminuent de pouvoir rotatoire. En un an (16 janvier 1904 — 16 janvier 1905), α_D était tombé dans deux échantillons à $- 161,2$ et $- 174,7$. Il y avait eu formation de sucre réducteur. Les liqueurs ne s'étaient pas troublées.

Gentioicroine et acide acétique. — KROMAYER indique que la gentioicroine est dédoublable par l'acide acétique. Ce dédoublement nous a paru bien lent : en effet, on a chauffé 2 gr. gentioicroine avec 50 gr. acide acétique à 20 p. 100 pendant 8 heures et le pouvoir rotatoire n'est tombé qu'à $- 171^\circ$.

On a vu qu'une chauffe de 8 heures avec l'eau seule donne déjà $\alpha_D = -187^{\circ}3$: la baisse a donc été légère. La liqueur était très colorée et tenait en suspension une trace de poussière brune, indosable.

Emulsine et gentiopicrinates. — On a fait agir l'émulsine sur le gentiopicrinat de potasse. Il y a eu formation de sucre et d'un sel de potasse soluble. On a vu baisser la déviation polarimétrique et augmenter le pouvoir réducteur.

Ferments de l'aspergillus et gentiopicrine. — Le glucoside cristallisé est également dédoublé par les ferments de l'*Aspergillus*, avec formation de glucose et de gentiogénine comme dans le cas de l'émulsine. Mais même avec des liquides de macération d'*Aspergillus* très actifs sur le saccharose, l'action sur la gentiopicrine est lente et ne va pas aussi loin qu'avec l'émulsine.

1 gr. gentiopicrine a été dissous le 1^{er} septembre 1903 dans 28 cc. macération d'*Aspergillus* et abandonné à la température ordinaire du laboratoire : la liqueur marquait $\alpha = 19^{\circ}73$ au tube de 2 décimètres. Un dépôt appréciable de gentiogénine ne s'est formé que le 5 octobre. Le 23 avril 1904, on lisait $\alpha = 3^{\circ}$; le 23 juillet, $\alpha = 0^{\circ}50$; le 22 septembre on avait $\alpha = 0^{\circ}50$ (correspondant à α_D brut $+ 5^{\circ}$).

GENTIOGÉNINE

Le produit insoluble obtenu dans le dédoublement de la gentiopicrine par l'émulsine est un mélange d'émulsine coagulée spontanément au cours de l'hydrolyse, d'émulsine combinée à la gentiogénine, de gentiogénine pure, de gentiogénine rouge et déjà altérée.

Pour obtenir la gentiogénine pure, le magma précédent est recueilli, lavé, séché, puis traité par l'alcool à 80° bouillant. L'émulsine reste ainsi insoluble. Par refroidissement, l'alcool laisse déposer la gentiogénine blanche et garde en

solution le corps rouge plus soluble : par concentrations convenables, on recueille le reste de la gentiogénine. Finalement il ne reste en solution que le corps rouge, qu'on recueille en distillant à siccité.

La gentiogénine est purifiée par plusieurs traitements par l'alcool à 80° et à 60°. On l'obtient ainsi blanche et cristallisée.

Dans toutes ces opérations, il faut chauffer la gentiogénine le moins possible à l'air et distiller sous pression réduite, car elle est d'une grande altérabilité et, quand elle est en solution, elle se colore facilement sous l'influence de la chaleur et de l'air. Ces conditions rendent difficile sa préparation, et par suite son étude, et font baisser considérablement les rendements au cours des purifications.

Quant à la partie qui est combinée à l'émulsine, il ne nous a pas été possible de la séparer par les solvants ordinaires, même après traitement par les acides ou les alcalis. Il y a là perte sèche dans la préparation.

Composition. — Eau de cristallisation. — Point de fusion. — Différents échantillons de gentiogénine desséchés à 100°, 105°, 110°, nous ont donné des pertes d'eau variées : 4,5 — 4,9 — 5,98 — et jusqu'à 7 pour 100. Or la formule $C^{10}H^{10}O^4, H^2O$ exige 8,49 eau et la formule $C^{10}H^{10}O^4, 1\frac{1}{2} H^2O$ exige 4,43.

Les produits que nous avons lieu de croire bien desséchés ont été analysés. Les nombres obtenus étaient discordants. Mais comme pour la gentiopierine, la fusion au bloc Maquenne nous a mis sur la voie. La gentiogénine, séchée à 100°-110°, fond à 185° au bloc Maquenne en se boursoufflant légèrement et brunissant un peu, puis aussitôt *durcit*. Le corps chauffé à plus haute température ne fond plus, mais se fonce et se décompose. La gentiogénine ne doit donc perdre toute son eau qu'en fondant. Les échantillons analysés avaient gardé moins de 1/2 molécule d'eau :

	I	II	III	IV	V
C	59.55	59.54	60.38	61.17	61.49
H	5.88	5.41	5.55	5.89	5.49
I. matière : 0,2440 — CO ² : 0,5495 — H ² O : 0,1295					
II. matière : 0,3065 — CO ² : 0,6690 — H ² O : 0,1495					
III. matière : 0,3160 — CO ² : 0,6995 — H ² O : 0,1580					
IV. matière : 0,2740 — CO ² : 0,6145 — H ² O : 0,1455					
V. matière : 0,2770 — CO ² : 0,6215 — H ² O : 0,1365					
Calculé pour C ⁴⁰ H ⁴⁰ O ⁴ , 1/2 H ² O	Calculé pour C ⁴⁰ H ⁴⁰ O ⁴				
C	59.41			61.85	
H	5.41			5.15	

La gentiogénine cristallisée dans l'alcool à 60° et séchée à 100° répond donc à la formule C⁴⁰ H⁴⁰ O⁴, 1/2 H²O, celle de la gentiogénine anhydre étant C⁴⁰ H⁴⁰ O⁴.

La gentiogénine, qui se dissout bien dans l'acide acétique chaud, n'y est pas assez soluble à froid pour que nous ayons pu la cryoscooper dans ce solvant.

Propriétés physiques. — La gentiogénine se présente sous l'aspect d'aiguilles microscopiques.

Elle est dépourvue d'amertume.

Elle est très peu soluble dans l'eau froide et insoluble dans l'éther. 61 parties de chloroforme en dissolvent à froid une partie. Elle est peu soluble dans l'éther acétique aux divers degrés d'hydratation : 1 partie exige 135 gr. d'éther acétique anhydre bouillant et 98 d'éther acétique saturé d'eau. Elle se dissout dans 25 parties d'alcool méthylique bouillant. L'alcool éthylique est son meilleur solvant : 1 partie de gentiogénine exige à froid 60 p. d'alcool à 80°, 87 p. d'alcool à 90° ; il faut 42 parties d'alcool à 60° bouillant pour la dissoudre.

Propriétés chimiques. — On a vu que la gentiopierine est une lactone; *a priori* on peut regarder la gentiogénine comme l'étant également. Directement on peut déceler la fonction olide par l'expérience suivante :

Expérience : A 0 gr. 468 de gentiogénine desséchée à 110°, on ajoute de la potasse (10 cc. solution = 0,1082 KOH). La gentiogénine se dissout. On constate en même temps avec un papier à la phénolphtaléine que l'alcalinité de la potasse est neutralisée, tandis qu'avec le papier de tournesol la réaction reste toujours alcaline, ce qui n'avait pas lieu pour la gentiopierine. Mais la saturation se fait peu à peu, l'olide se transforme graduellement en acide (ou plutôt en sel de K correspondant).

KOH ajoutée	Temps au bout duquel la neutralisation est atteinte.
7 cc.....	2 minutes.
9	10 —
10	10 —
11	30 —
12	24 heures.
12.5.....	plusieurs jours.

On obtient ainsi le gentiogénate de potasse. En prenant le chiffre de 12 cc. 25, on voit que 1 gr. de gentiogénine fixe 0 gr. 281 KOH; pour le chiffre 12 cc. 5, on aurait 0,297 KOH. Théorie : 0 gr. 288 KOH pour $C^{40}H^{41}O^5 K$. Ce sel est amer.

Les dissolutions alcalines de gentiogénine sont jaunes : on l'en précipite par addition d'acide.

Nous avons tenté de briser sa molécule par fusion avec la potasse. Nous n'avons pu isoler de la réaction suffisamment de produits cristallisés permettant une identification : il se fait 50 p. 100 d'une matière brune insoluble dans l'eau, en partie soluble dans l'alcool et l'éther, incristallisable : le reste est formé de corps acides, de phénols colorables par $FeCl^3$, d'acide acétique. Nous n'avons pas été plus heureux en partant de la gentiogénine obtenue par les acides ou de la gentiopierine elle-même. Même échec dans les traitements par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique, par H^2 bouillant qui n'a donné ni iodure de méthyle, ni iodure d'éthyle.

Chauffée avec $SO^4 H^2$ à 4 p. 100 pendant 3 heures, elle n'a pas donné naissance à des corps réducteurs.

Chauffée avec l'anhydride acétique en présence d'un fragment de chlorure de zinc, la gentiogénine donne une acétine, qu'on a obtenue cristallisée par évaporation lente de sa solution chloroformique.

C'est une tétracétine, répondant à la formule $C^{10}H^6(C_2H^3O^2)^4$.

On l'a saponifiée, en chauffant 0 gr. 90 avec 40 cc. d'une solution de potasse à 1, 9 p. 100, pendant une heure, en matras scellé, au BM bouillant, et dosant l'acide formé par titrage alcalimétrique. Trouvé 53, 9 p. 100; calculé 52, 4.

La gentiogénine est donc un alcool tétratomique.

Elle fond à 207°-210° (fusion pâteuse), puis durcit, et se décompose lentement à température plus élevée.

Réactions colorées. — La gentiogénine donne avec $SO^4 H^2$ une réaction caractéristique, extrêmement sensible, et qui permet d'en déceler même des traces. Pour l'obtenir, à un peu de gentiogénine on ajoute 3 à 4 gouttes d'acide sulfurique pur : après quelques instants, l'acide se colore en brun. Si alors on ajoute de l'eau goutte à goutte, on voit se développer une coloration bleue. Cette teinte bleue, très intense — on croirait du Fehling pur — ne disparaît pas par addition d'eau; on la fait disparaître par addition d'alcali, puis reparaître par addition d'acide, ce qui semble prouver qu'elle est due à la formation d'un acide, bleu de sa nature.

Si, à un peu de gentiogénine dissoute dans $SO^4 H^2$ pur, on ajoute une goutte d'éther (des vapeurs suffisent), il se développe lentement une coloration rouge; par addition progressive d'eau, la réaction bleue apparaît encore plus intense que quand on n'a pas mis d'éther.

Chauffée avec $SO^4 H^2$ étendu (4 p. 100), la gentiogénine verdit : elle ne donne plus la réaction bleue caractéristique. Le corps brun obtenu par KROMAYER dans l'hydrolyse par les acides minéraux ne réagit pas non plus.

Gentiogénine amorphe. — Quand un dédoublement par l'émulsine a traîné en longueur, quand on a évaporé à l'air sans précautions des solutions alcooliques de gentiogénine, une partie de ce corps s'altère, rougit, et devient plus soluble dans les divers solvants. En même temps le corps devient amer comme celui qui provient de l'hydrolyse par les acides.

La belle coloration bleue avec $\text{SO}^4 \text{H}^2$ et l'eau ne se fait plus nettement. Le contact avec l'acide, avant l'addition d'eau, doit être parfois maintenu plusieurs heures pour que la teinte bleue apparaisse. Il y a donc là un commencement d'altération qui rapproche graduellement ce corps du produit amorphe obtenu par l'action des acides. La gentiogénine chauffée à 230° donne encore la réaction de l'acide sulfurique, mais moins pure.

L'analyse montre que ce corps amorphe a la composition de la gentiogénine anhydre :

C	62.08
H	5.87

Matière : 0,293 — CO^2 : 0,667 — H^2O : 0,455.

Dans les dédoublements de la gentiopierine par l'émulsine, ce produit d'altération peut arriver à former jusqu'à la moitié de la gentiogénine totale.

Je rappelle en terminant les chiffres que KROMAYER avait obtenus dans l'analyse de sa gentiogénine anhydre :

C	63.402
H	6.934

(Matière : 0,437). Il attribuait au corps non déshydraté la formule $\text{C}^{14}\text{H}^{16}\text{O}^5 + \text{H}^2\text{O}$. Il avait vu que 0 gr. 057 avait perdu, à 100° , 0 gr. 004 H^2O , soit 7,017 p. 100; sa formule exige 6,38 p. 100.

CHAPITRE III

Gentiamarine

A côté de la gentiopierine cristallisée existe, dans la racine fraîche de gentiane, un glucoside amorphe, aussi abondant que le précédent, et que nous désignerons sous le nom de *gentiamarine*.

PRÉPARATION

L'alcool absolu qui, dans la préparation de la gentiopierine, a laissé déposer le glucoside cristallisé contient le glucoside amorphe avec la petite quantité du précédent qui a pu rester en solution. Il renferme de plus les minimales proportions de sucres que l'éther acétique dissout toujours, surtout s'il est hydraté, quand on l'emploie en grande quantité (1); il contient une petite quantité de matières solubles dans l'éther et le chloroforme que nous étudierons plus loin, en partie précipitables par le sous-acétate de plomb, et d'autres précipitables par le tanin. On ne peut donc obtenir la gentiamarine par simple évaporation de l'eau-mère alcoolique de la gentiopierine.

Pour en extraire la gentiamarine, on met à profit la propriété signalée plus haut que possède le tanin de précipiter certains glucosides solubles dans l'eau quand on sature leur solution de SO^4Mg . On évapore donc l'alcool on épuise le

(1) C. TANRET. *Bull. Soc. Ch.*, 1902, I 392.

sirop à l'éther et au chloroforme : le résidu est dissous dans quelques parties d'eau et on y ajoute à froid une solution de tanin à 20 p. 100, tant qu'il se forme un précipité ; puis après séparation du précipité, on rajoute un grand excès de tanin : on emploie ainsi 1 partie à 1 p. 5 de tanin pour 1 p. de glucoside. On ajoute ensuite, toujours à froid, du sulfate de magnésie à saturation. Le tannate se rassemble, insoluble. On l'exprime et le lave soigneusement à plusieurs reprises avec une solution saturée de SO^4Mg : ces lavages ont pour but d'enlever l'eau d'imbibition qui contient les impuretés entraînées. La masse est traitée par l'alcool à 60° qui laisse indissous le SO^4Mg . Après 24 heures de repos, on sépare à la trompe la cristallisation du sel : la solution alcoolique du tannate est décomposée à froid soit par un lait de chaux, soit mieux par l'oxyde de plomb humide. Avec $\text{Pb}(\text{OH})_2$ la décomposition est plus lente à se faire : mais avec la chaux la précipitation du tanin n'est jamais complète, il faut l'achever par un peu d'acétate de plomb, puis éliminer l'excès de chaux par l'acide oxalique. J'emploie pour 10 gr. tanin 40 gr. $\text{Pb}(\text{OH})_2$ à 50 p. 100 PbO . Pour savoir quand la réaction est achevée, on cherche le moment où une goutte de la solution déposée sur du papier à filtrer ne noircit plus dans son auréole par le vanadate d'ammoniaque. On précipite l'excès de plomb que peut contenir la liqueur par Q. S. de SO^4H_2 . La solution alcoolique, séparée des sels de plomb, est ensuite distillée dans le vide : on la redissout dans l'alcool absolu qui laisse cristalliser ce qui peut rester de gentiopigrine. Il ne reste plus en solution que la gentiamarine.

PROPRIÉTÉS

La gentiamarine n'a pas été obtenue cristallisée. C'est cette propriété négative qu'elle possède qui permet d'en séparer la gentiopigrine qui l'accompagne. Elle est d'une amertume

beaucoup plus désagréable que la gentiopicrine. Elle est soluble en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool absolu.

Son pouvoir rotatoire oscille entre $\alpha_D - 90^\circ$ et $\alpha_D - 80^\circ$, selon qu'elle retient plus ou moins de gentiopicrine dont le pouvoir rotatoire est beaucoup plus élevé.

Elle se colore légèrement en noir par les sels de fer, mais pas par le vanadate d'ammoniaque.

Elle réduit la liqueur de Fehling comme 0,044 de glucose.

L'hydrolyse par l'émulsine donne du glucose et un corps amorphe, marron, qui n'est pas de la gentiogénine, qui ne donne pas de coloration bleue avec $\text{SO}^1 \text{H}^2$ concentré, même après plusieurs heures de contact. Le rendement de ce corps amorphe est moitié moindre que celui en gentiogénine obtenu avec la gentiopicrine.

Le dédoublement a été effectué par $\text{SO}^1 \text{H}^2$ à 4 p. 100. Au bout de 9 heures, il s'était formé 45, 4 p. 100 sucre à $\alpha_D + 48^\circ$; au bout de 10 heures, 47, 3 p. 100 sucre, mais dont α_D était tombé à $+ 45^\circ 6$. La liqueur n'était presque plus amère, l'hydrolyse était donc terminée. Le sucre formé n'est autre que le glucose. Le rendement en produit insoluble, amorphe, brun, qui se forme est minime : 17 p. 100 seulement; le reste s'est dissous dans la liqueur acide.

Une réaction importante différencie la gentiopicrine du glucoside amorphe : alors que le glucoside cristallisé possède une fonction de lactone, la gentiamarine en est dépourvue. A un gramme de glucoside amorphe dissous dans 5 cc. d'eau on a ajouté 0,02 de KOH : la réaction était encore alcaline au bout de 24 heures [1 gr. gentiopicrine cristallisée sature 0,1602 KOH]. Cette non-saturation de la gentiamarine employée montre en même temps qu'elle ne contient plus sensiblement de gentiopicrine.

La composition élémentaire éloigne encore les deux glu-

cosides et montre qu'on n'est pas en présence d'un même corps sous deux états physiques différents. L'analyse a porté sur un glucoside ayant $\alpha_D = 81.25$ et desséché à 110° .

C 51.85

H 6.16

Matière : 0,2920 — CO_2 : 0,5545 — H_2O : 0,1620.

Il est, avec ces nombres, permis d'hésiter entre les deux formules $\text{C}^{16} \text{H}^{22} \text{O}^{10}$ et $\text{C}^{16} \text{H}^{20} \text{O}^{10}$ qui en feraient la première un dérivé de la gentiopierine avec fixation de $\text{H}^2 + \text{O}$, la seconde un dérivé de la gentiopierine avec fixation de O.

Calculé pour $\text{C}^{16} \text{H}^{22} \text{O}^{10}$

C 51.33

H 5.88

Calculé pour $\text{C}^{16} \text{H}^{20} \text{O}^{10}$

C 51.61

H 5.37

L'état amorphe nous privant du caractère de pureté absolue d'un corps, on ne peut être sûr que le produit analysé ne contenait pas encore un peu de gentiopierine.

La cryoscopie nous indique l'ordre de grandeur moléculaire de ce corps :

P	a
10,508	0,62
5,129	0,305
2,487	0,15

d'où, en admettant pour K la valeur 18,5

$$M = \frac{KP}{a} = \begin{matrix} 313 \\ 311 \\ 307 \end{matrix}$$

On n'a pu obtenir d'acétine cristallisée à partir du corps étudié.

Les extraits obtenus avec les plantes fraîches renferment

sensiblement autant de glucoside amorphe que de gentiopicroïne.

Les recherches suivantes permettent de faire quelques hypothèses sur le lien qui existe entre le glucoside cristallisé et le glucoside amorphe.

FERMENTS DE LA GENTIANE

On a vu que les auteurs qui ont précédé KROMAYER n'ont pu obtenir de glucoside cristallisé en partant de la racine sèche. Il a fallu que cet auteur traitât de la racine fraîche pour y découvrir la gentiopicroïne.

MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY ont pensé que ce sont des ferments, contenus dans la plante, qui font disparaître la gentiopicroïne. A l'appui de leur idée, ils ont présenté l'expérience suivante (J. de Ph. et Ch., 1902, II, 516) :

2 gr. poudre de gentiane commerciale, 1 gr. gentiopicroïne et 50 cc., eau thymolée ont été abandonnées à la température du laboratoire (15 à 17°). Examinée au bout de 2 jours, après déécation par 1/30 de son acétate de plomb, la liqueur donnait au polarimètre $\alpha = 3^{\circ}30'$ ($l = 1$) et au bout de 12 jours $\alpha = 2^{\circ},18'$, pour $\alpha = 3^{\circ}52'$ primitivement.

Les auteurs ont conclu de là que la poudre de gentiane contient un ferment analogue à l'émulsine, puisque la gentiopicroïne avait été hydrolysée en partie.

Dans un autre mélange où la gentiopicroïne était remplacée par du saccharose, l'inversion du sucre de canne a été complète au bout de 12 jours : la poudre de gentiane renferme donc de l'invertine.

De notre côté, nous avons pu conclure à la présence de petites quantités de gentiopicroïne existant encore dans la racine séchée à l'air avec certaines précautions (ch. IV).

Mais de l'extrait aqueux de cette racine nous n'avons pu retirer de gentiogénine, ni même la déceler par la réaction si sensible de $\text{SO}_2 \text{H}_2$ et de l'eau. D'autre part, des sucs de gentiane fraîche abandonnés à eux-mêmes n'ont pas donné lieu à une formation de gentiogénine.

Il était donc à penser qu'un ferment particulier venait transformer la gentiopicroïne. Restait à l'isoler.

Ferment de la gentiane. — On peut facilement déceler la présence d'un ferment oxydant dans la racine fraîche de gentiane. Si sur des coupes on dépose quelques gouttes d'une solution alcoolique de résine de gaïac récemment préparée, on voit se développer une coloration bleue, surtout intense dans l'écorce et la zone qui la sépare de la partie ligneuse. Cette coloration ne se produit pas lorsque, pendant quelques instants, on a maintenu les coupes dans l'eau bouillante.

Le suc frais se colore aussi de façon intense par le gaïac.

A la longue cependant — plus rapidement avec la gentiane d'octobre qu'avec celle de juillet, plus rapidement aussi lorsqu'il a été gardé à l'air que quand il a été conservé en atmosphère d'acide carbonique, — le suc de gentiane ne se colore plus directement par le gaïac. Mais il suffit d'ajouter un peu d'eau oxygénée pour que la coloration bleue apparaisse avec le gaïac. Cette réaction est caractéristique des peroxydases — ou mieux des ferments oxydants indirects, comme a proposé de les appeler M. BOURQUELOT — c'est-à-dire des ferments qui transportent l'oxygène d'un oxydant sur un corps que l'oxydant employé ne pouvait directement oxyder (H^2O_2 ne colorant pas le gaïac). La gentiane contient donc deux ferments oxydants, direct et indirect — oxydase et peroxydase — celui-ci moins fragile que le premier.

Les coupes de gentiane qui, au bout de quelque temps ont cessé de se colorer en bleu par le gaïac seul se colorent lorsqu'on les humecte préalablement d'eau oxygénée. La coloration a le même

point de départ que précédemment. Pourtant séchées à l'air pendant plusieurs mois, elles ne se colorent plus même par le gaïac et H_2O_2 ; même résultat lorsqu'on les immerge dans la glycérine, toute coloration disparaît au bout de six mois; tout ferment oxydant est alors détruit.

Il est impossible de débarrasser mécaniquement la gentiane de tout le ferment qu'elle retient avec une grande persistance, comme par quelque phénomène de teinture analogue à la fixation classique de la papaïne sur la fibrine. Des racines fraîches, broyées, exprimées une première fois à la presse, sont lavées à l'eau à deux reprises : elles se colorent encore fortement par le gaïac. Des coupes très minces sont mises à macérer dans l'eau distillée pendant trois semaines; on change l'eau presque tous les jours; au bout de ce temps, la coloration se produit encore. Des coupes fines immergées dans la glycérine ne devaient cesser de se colorer qu'au bout de six mois.

Préparation du ferment. — On a eu recours à la précipitation du suc par l'alcool absolu. A un volume de suc on ajoute 6 vol. d'alcool absolu : le précipité obtenu est jeté sur un filtre, lavé à l'alcool, essoré et séché rapidement sur SO_2H^2 . Les rendements sont faibles.

Oct. 1903 :	275	suc de l'écorce	ont donné	2	gr. précipité,	soit	7.3	p. 100
	300	— du ligneux	—	1.60	—	—	5.3	
Juil. 1904 :	910	— total	—	4.80	—	—	5.3	

L'écorce donne ainsi un peu plus de précipité que le ligneux : elle est aussi un peu plus riche en sels, et l'alcool les précipite avec la matière albuminoïde à laquelle ils sont unis.

Action sur l'hydroquinone. — Pour contrôler les propriétés oxydantes, déjà manifestes dans les expériences faites avec la résine de gaïac, on a fait agir le ferment sur l'hydroquinone. Les résultats sont plus lents à se montrer qu'avec le

gaïac, car l'oxydase de gentiane n'est pas très active; ils sont cependant concluants.

20 cc. solution d'hydroquinone à 2 p. 100 ont été additionnés de 5 cc. suc et mis à l'étuve (35°-50°). La solution a foncé peu à peu, — 8 jours après, une agitation à l'éther, faite sur une partie, permettait d'isoler des aiguilles jaunes de quinone — puis elle a noirci totalement et laissé déposer de la quinhydrone. L'oxydation a été beaucoup plus rapide avec une solution contenant une partie de ferment pour deux parties d'hydroquinone : le lendemain, coloration rose, trois jours après poudre noire de quinhydrone au fond du flacon.

De la gentiane pilée et exprimée a été plongée dans deux flacons contenant une solution d'hydroquinone à 2 p. 100, mis à l'étuve, et dont l'un était plein de CO². Au bout de quelques jours, le tissu de la gentiane était devenu tout noir dans le flacon aéré, à la limite de séparation du liquide et de l'air. Dans le flacon à CO², la racine était restée intacte au bout d'une vingtaine de jours. Dans les deux, la solution d'hydroquinone était inaltérée, ce qui prouve une fois de plus la persistance de la gentiane à retenir ses ferments.

Action du ferment sur la gentiopicrine. — A des solutions de gentiopicrine on a ajouté des solutions filtrées du ferment de gentiane : on les a additionnées de toluène ou de thymol. Dans toutes les expériences, on a opéré sur des solutions de gentiopicrine à 3 p. 100, contenant une partie de ferment pour trois de glucoside : ce sont à peu près les proportions que l'on retire des sucs frais de gentiane.

I. — Expériences en présence d'air. — Le pouvoir rotatoire brut des solutions a baissé de jour en jour, d'abord très rapidement, puis de plus en plus lentement. Il n'est pas tombé plus bas que $\alpha_D - 27^\circ$. Cette chute a été plus ou moins rapide, selon les circonstances de température ambiante, et surtout peut-être selon les échantillons de ferment mis en œuvre : nous avons eu certainement entre les mains des ferments plus actifs les uns que les autres. Les courbes qui traduisent la marche de la réaction, et qu'il est facile de dresser pour

chaque expérience avec les chiffres donnés, s'abaissent d'abord rapidement, puis tendent à devenir asymptotes : c'est la règle dans toutes les actions diastasiques.

Les solutions se sont colorées fortement et un très léger dépôt s'est formé, soluble dans l'alcool, mais ne contenant pas de gentiogénine. *Il y a eu fixation d'oxygène* (exp. E) *et dégagement d'acide carbonique*.

Au bout d'un temps plus ou moins long, on a amené les solutions en sirop et on a épuisé par l'éther acétique. Celui-ci s'est emparé d'un glucoside amorphe, lévogyre, légèrement colorable par FeCl^3 , et dont le pouvoir rotatoire était voisin de celui de la gentiamarine. L'éther acétique s'emparait aussi d'une petite quantité d'un corps insoluble dans l'eau et qui n'y restait dissous qu'à la faveur du corps précédent.

La partie du sirop insoluble dans l'éther acétique, dextrogyre, contenait le sucre formé : on le dosait à la liqueur de Fehling.

Parallèlement à la formation de glucose et de glucoside amorphe, il s'est fait des substances précipitables par le sous-acétate de plomb. La proportion de ces derniers corps est assez élevée et explique les déficits obtenus dans les essais de dosage.

Quant à la matière albuminoïde du ferment, elle a totalement disparu : on n'en trouvait plus trace dans les liqueurs examinées, qui ne donnaient plus la réaction des albuminoïdes ou des peptones avec l'iodure de mercure et de potassium.

A. — Expérience de 2 mois, avec barbotage continu d'air filtré.

15 juillet α_D brut —	198°3	6 août α_D brut —	77°4
23 — — —	144°4	20 — — —	45°6
30 — — —	104°	16 septembre —	40°

B.—Expérience de 6 mois, avec séjour à l'étuve (35°) pendant août, septembre et octobre : toluène.

25 juillet α_D brut	— 198°5	9 sept. α_D	— 62°7
30 —	— 163°5	1 ^{er} octobre	— 41°4
4 août	— 139°2	18 novembre	— 29° (1).
16 —	— 104°		

Dans une expérience parallèle faite en présence de thymol, α_D n'était tombé le 23 novembre qu'à $\alpha_D = 65^{\circ}7$; on l'a prolongée jusqu'au 16 janvier 1905 : $\alpha_D = -49^{\circ}$. On en a alors retiré par l'éther acétique un glucoside à $\alpha_D = -99^{\circ}$.

C. — Expérience de 5 mois et demi (thymol) ; température du laboratoire

24 novembre 1904 α_D brut	= — 198°5
10 décembre —	— 166°
16 janvier 1905	— 133°3
2 mars —	— 83°3
19 avril —	— 65°6
6 mai —	— idem.

Un échantillon prélevé le 2 mars avait été additionné de $\frac{1}{10.000}$ manganèse (à l'état de $MnCl_2$) : son pouvoir rotatoire n'a pas baissé plus vite que celui du reste de la solution.

13 gr. 86 glucoside ont donné :

par éther acétique	{ glucoside soluble dans l'eau, $\alpha_D = -98^{\circ}$	3.50
	{ matières insolubles dans l'eau	0.58
sucre ($\alpha_D + 35^{\circ}9$) dosé au Fehling		4.20
		8.28

Précipités volumineux par le sous-acétate de plomb.

D. — Expérience de 9 mois et demi

4 août 1904 α_D brut	— 198°5
6 octobre —	— 100°
14 novembre —	— 84°7
14 janvier 1905	— 57°6
6 mars —	— 40°8
19 avril —	— 27°4
16 mai —	— idem.

8 gr. 67 gentiopierine ont donné ;

(1) Les pouvoirs rotatoires bruts de cette expérience et des suivantes sont ceux du mélange du glucoside modifié et du glucose formé.

par éther acétique : glucoside $\alpha_D = -97^\circ$	1.40
glucose (au Fehling)	4.18
	5.58

E. — Une expérience a été faite en atmosphère limitée : elle a montré que, sous l'influence du ferment, il y a fixation d'oxygène et dégagement de CO^2 .

55 cc. d'une solution contenant 1 gr. 385 gentiopicroïne, 0 gr. 40 ferment (de l'expérience A) et additionnés de toluène sont mis en ballon (entonnoir à brome) contenant 367 cc. air : le ballon est fermé par un bouchon en caoutchouc portant deux tubes recourbés, à robinet pour pouvoir être mis en communication avec deux réservoirs à mercure ; on l'abandonne à la température du laboratoire du 15 juillet au 15 septembre. On l'ouvre alors sur le mercure et on fait l'analyse des gaz. *Tout l'oxygène a disparu. Simultanément il y a eu formation de CO^2 : l'atmosphère du ballon en contenait 5 p. 100.*

Il y a donc eu combustion et fixation d'oxygène.

α_D brut de la solution était alors de $-64^\circ 3$.

F. — Gentiopicroïne et ferment bouilli (parallèle à l'expérience C).

La solution, au bout de 5 mois et demi, avait α_D brut de -174° : on sait (ch. II) que l'eau seule amène aussi une baisse de pouvoir rotatoire.

II. — *Expériences en présence d'acide carbonique.* — Des solutions de glucoside et de ferment, faites dans les mêmes proportions que plus haut, ont été saturées de CO^2 et abandonnées en matras scellé plein de CO^2 .

La baisse du pouvoir rotatoire global a été beaucoup moins marquée que dans les expériences faites en présence d'air.

G. — Expérience parallèle à B, faite dans les mêmes conditions, avec le même ferment.

25 juillet α_D brut	— $198^\circ 5$
30 —	— $173^\circ 8$
4 août	— $162^\circ 7$
20 —	— 146°
9 septembre	— $117^\circ 6$

H. — Expérience parallèle à C

24 novembre α_D brut — 198°5

8 mai — 108°

Un autre échantillon, à la même époque, avait α_D — 91°

2 gr. 50 glucoside ont donné 0 gr. 83 glucose (au Fehling) et on a retiré, par l'éther acétique, 0 gr. 88 de glucoside à α_D — 190° qui a cristallisé spontanément : c'était de la gentiopicine à peu près pure. Le dépôt rougeâtre qui s'était formé donnait la réaction de la gentiogénine.

I. — Ferment bouilli et CO². Expérience parallèle à la précédente.

Le 9 mai, α_D — 185°.

Ces expériences permettent, semble-t-il, de distinguer deux ferments dans le précipité alcoolique obtenu comme il a été dit plus haut. Il y aurait d'abord un ferment hydrolysant (qui se manifeste seulement dans les expériences faites en atmosphère carbonique), dédoublant la gentiopicine en glucose et gentiogénine. Il y aurait, à côté de celui-ci, un ferment oxydant, transformant la gentiopicine en glucoside amorphe à pouvoir rotatoire voisin de α_D — 90°, et la gentiogénine en un autre corps ne donnant plus la réaction bleue avec SO⁴ H². A l'air, les deux phénomènes diastasiques se superposent et ont lieu simultanément. Il y a en même temps une combustion, comme le montrent les expériences C, D et E.

Il serait illusoire de traduire cette hypothèse par une équation. Nous ne connaissons pas suffisamment les corps secondaires de la réaction pour exprimer par une formule la complexité du phénomène.

J'aurais désiré, et cela eût été de la plus grande importance, étudier les produits d'oxydation de la gentiopicine : c'est dans ce but que j'avais entrepris ces longues expériences ; mais ces corps sont extrêmement colorés et rien de cristallisé n'a pu en être retiré.

Action du ferment sur la gentiamarine. — En s'adressant

à des extraits de gentiane du commerce, il semblait qu'on dût retirer un glucoside à α_D — 80° à 90° , tel qu'il existe dans la racine fraîche. Il n'en a rien été, comme on le verra (ch. V).

On a alors fait agir le ferment de la racine fraîche sur la gentiamarine à α_D — 81° qu'on avait extraite de la racine fraîche. La rotation de la solution a baissé et au bout de 7 mois et demi on a extrait par l'éther acétique un corps ayant α_D — $45^\circ 1$.

23 septembre 1904	α_D brut — $81^\circ 2$
3 décembre —	— $52^\circ 6$
10 mai 1905	— 27

2 gr. 60 gentiamarine ont donné 0 gr. 68 glucose (au Fehling) et 0 gr. 63 glucoside à α_D — $45^\circ 1$ (par éther acétique). L'éther acétique a pris aussi un corps insoluble dans l'eau (0 gr. 05) qui était dissous dans la liqueur à la faveur des glucosides et qui ne donnait pas la réaction de la gentiogénine. Abondant précipité par le sous-acétate de plomb.

En présence de CO_2 la réaction a été moins loin :

23 septembre 1904	α_D brut — $81^\circ 2$
3 décembre —	— — $65^\circ 2$
10 mai 1905	— — $50^\circ 2$

Ainsi la gentiamarine est susceptible, sous l'action lente des ferments de la gentiane, de s'hydrolyser à son tour et de donner naissance à un nouveau corps à pouvoir rotatoire plus faible. Y a-t-il là dédoublement après polymérisation? C'est une hypothèse. Rappelons l'exemple de la xanthorhamnine qui, sous l'influence de l'eau et des ferments, donne naissance à de nouveaux glucosides. L'état amorphe des corps obtenus rend difficile, dans le cas présent, toute recherche précise et toute conclusion ferme.

Action sur le saccharose, le gentianose. — Le précité fermentaire obtenu comme il a été dit plus haut, et qui contient vraisemblablement plusieurs ferments, a une légère action hydrolysante sur les polyoses.

Solution de saccharose et de gentianose à 5 p.100; 0 gr.10 ferment pour 1 gr. de sucre; étuve à 35° pendant 2 mois; toluène.

	Saccharose.		Gentianose.	
27 juillet 1904	α_D	brut = + 66°5	α_D	brut = + 32°
28 —	—	64°2	—	—
29 —	—	62°5	—	30°
1 ^{er} août	—	56°7	—	—
2 —	—	—	—	25°
6 —	—	51°7	—	20°
16 —	—	46°7	—	13°3
1 ^{er} septembre	—	39°3	—	4°2
29 novembre	—	6°7	—	— 16°2
16 mai 1905	—	— 8°3	—	— 20°

Le dédoublement complet du saccharose en glucose et lévulose exige $\alpha_D = - 20$; et celui du *gentianose* en lévulose et gentiobiose $\alpha_D = - 24$.

CHAPITRE IV

Autres principes immédiats de la Gentiane.

GENTIINE

Le corps blanc qui, à l'état de traces, accompagne la gentiopierine et fait que ses solutions se colorent alors par FeCl_3 est un glucoside nouveau que j'appellerai *gentiine*.

On a vu (ch. II) que ce corps s'accumule dans les derniers éthers acétiques d'où s'est déposée la gentiopierine et le moyen de le séparer de celle-ci. Il y en a environ un centième du poids de la gentiopierine.

C'est un corps blanc, à peine jaunâtre, cristallin.

Il est à peu près insoluble dans l'eau, mais il s'y dissout légèrement à la faveur de la gentiopierine. C'est ce qui explique comment on le trouve accompagnant, dans les traitements, ce dernier glucoside. 1 partie exige pour se dissoudre environ 450 p. alcool à 90° bouillant, 350 p. alcool à 80°, 250 p. alcool à 60° bouillant.

La gentiine fond à 274°. Elle se décompose, au delà, sans se volatiliser.

Elle répond à la formule $\text{C}^{25}\text{H}^{28}\text{O}^{14}$.

	Trouvé	Calculé pour $\text{C}^{25}\text{H}^{28}\text{O}^{14}$
C	54.20	54.34
H	5.27	5.07

Matière : 0,2845 — Co^2 : 0,5655 — H_2O : 0,1355.

Elle cristallise anhydre.

Traitée par l'amalgame de sodium, sa solution prend à la longue une coloration rouge sale. L'acide nitrique, à froid, la dissout avec une magnifique coloration verte : une trace de gentiine suffit pour la réaction. Si, après l'avoir traitée par

AzO^3H , on ajoute de la potasse à alcalinisation, il se développe une teinte orangé pâle.

La gentiine donne avec FeCl_3 une coloration vert noirâtre; cette réaction précieuse, extrêmement sensible, permet de juger la pureté d'un échantillon de gentiopictine, qui ne doit pas se colorer avec le perchlorure de fer.

Ce nouveau corps ne possède pas de fonction lactone.

Nous en avons chauffé 2 gr. 05 avec SO^4H^2 à 4 p. 100, au BM bouillant, en matras scellé. Au bout de 9 h. 1/2, alors qu'il ne restait plus de parties blanchâtres semblant inattaquées, la liqueur marquait $\alpha = + 1^{\circ} 50'$ ($l = 2$); au bout de 12 heures, $\alpha = + 2^{\circ}$; 3 nouvelles heures de chauffe n'avaient fait augmenter la déviation polarimétrique que de 5'.

Cette solution réduisait la liqueur de Fehling comme l'aurait fait 1 gr. 042 de glucose. Son pouvoir rotatoire brut était de $\alpha_0 + 40^{\circ}$. *Elle donnait avec la phloroglucine et HCl la belle coloration violette et la bande d'absorption caractéristiques des pentoses.*

On en a alors fait fermenter des fractions. Dans un cas, une fermentation portant sur 0 gr. 231 a donné 0 gr. 051 CO^2 , correspondant à 0 gr. 104 glucose, soit 45, 5 p. 100; une autre fermentation portant sur 0 gr. 176 a donné 0 gr. 046 CO^2 correspondant à 0,095 glucose, soit 53,97 p. 100.

La partie infermentescible avait pour pouvoir rotatoire $\alpha_0 = + 14^{\circ}1$. C'était du *xylose* légèrement impur. On a caractérisé ce pentose en le traitant par le brome et le carbonate de cadmium, le transformant ainsi en xylonobromure de cadmium; réaction dont M. BERTRAND a montré la valeur et la sensibilité pour l'identification du xylose (Bull. Soc. Ch., 1892, I, 499).

Gentiénine. — Le dépôt jaune verdâtre formé dans l'hydrolyse précédente pesait sec 1 gr. 045. On l'a dissous dans

l'alcool à 90° bouillant et on a traité la solution par un peu de charbon. Par refroidissement il s'est déposé de beaux cristaux d'un corps jaune que j'appellerai *gentiénine*.

Ces cristaux chauffés au bloc Maquenne commencent à se sublimer vers 195°. Ils fondent immédiatement à 225°.

Ils sont d'une coloration jaune soufre, ressemblant à s'y méprendre à ceux de la gentisine.

La gentiénine répond à la formule $C^{14}H^{10}O^5$.

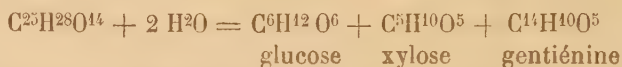
Trouvé	Calculé pour $C^{14}H^{10}O^5$
65.01	65.11
4.24	3.87

Matière : 0,2835 — CO^2 : 0,6760 — H^2O : 0,1085.

C'est donc un isomère de la gentisine.

Elle se dissout à chaud dans Az^3OH avec une coloration rouge : la gentisine dans les mêmes conditions donne une coloration verte.

Le dédoublement de la gentisine se fait ainsi suivant l'équation :



Total des sucres réducteurs trouvés : 50,83 p. 100 — calculé 59,78

Glucose trouvé par fermentation : 45,5 et 53,97 p. 100 — calculé 54,6

L'examen de ces chiffres montre que, au bout des 15 heures de chauffe, 0 gr. 15 environ de gentiine n'avaient pas encore été hydrolysés.

La gentiine est donc le premier glucoside connu qui donne du xylose dans ses produits de dédoublement.

L'extrême rareté de ce glucoside ne m'a pas permis de pousser plus à fond son étude.

SUITE DU TRAITEMENT DE L'EXTRAIT DE GENTIANE PAR L'ÉTHER ACÉTIQUE

Quand l'éther acétique qui a traité l'extrait de gentiane ne

laisse plus, par concentration et refroidissement, déposer de gentiopicroine et de gentiamarine, on le distille à siccité. En l'épuisant alors successivement par l'éther de pétrole, l'éther ordinaire, le chloroforme, l'eau et l'alcool, on arrive tout naturellement à en faire une analyse immédiate à laquelle rien ne doit échapper.

I. — L'éther de pétrole distillé laisse des graisses et de la cholestérine.

II. — L'éther ordinaire donne le gentianin de HENRY et CAVENTOU, privé de graisses. Traité par une petite quantité d'alcool froid, ce gentianin abandonne de la gentisine. L'alcool s'est emparé d'un acide soluble dans l'eau et de deux glucosides très amers, l'un soluble dans l'eau, l'autre insoluble.

III. — Le chloroforme extrait deux glucosides : l'un soluble dans l'eau, l'autre insoluble.

IV. — L'eau prend la gentiamarine et la gentiopicroine restées en solution dans l'éther acétique.

V. — Le résidu de ces opérations, traité par une petite quantité d'alcool, abandonne encore de la gentisine pure.

I. — CORPS SOLUBLES DANS L'ÉTHÉR DE PÉTROLE

Graisses et cholestérine

La racine de gentiane contient des graisses déjà vues en 1821 par HENRY et CAVENTOU. Selon HARTWICH et UHLMANN (Arch. der Ph. 1902. T. 240, p. 471) ces graisses sont complètement saponifiables. Ils en ont conclu que la matière grasse de la gentiane se comporte comme une graisse ressemblant aux graisses cholestériques (ein den Cholesterinfetten ähnliches Fett); et, de fait, ils la virent donner les réactions de HESSE, de LIEBERMANN et de SALKOWSKI. Mais ils n'ont

pas effectué de saponification régulière et n'ont pas isolé de cholestérine.

Nous avons repris cette étude. Les corps extraits par l'éther de pétrole dans le traitement précédent ont été dissous dans l'alcool à 90°, puis chauffés au BM bouillant, pendant 2 heures, en matras scellé, avec moitié de leur poids de potasse. On a chassé l'alcool, repris le résidu par l'eau et agité avec une grande quantité d'éther. Les savons sont restés dissous dans l'eau. L'éther distillé a laissé comme résidu une matière cireuse, donnant les réactions de SCHIFF et de SALKOWSKI.

Ce produit a été traité par l'alcool à 90° bouillant. L'alcool par refroidissement a laissé déposer un corps ayant $\alpha_D = -14^\circ$, tandis que l'eau-mère était dextrogyre. En reprenant le corps lévogyre par l'alcool à 90° bouillant, on a vu son pouvoir rotatoire s'élever à -18° , -20° , -25° et enfin $\alpha_D = -28.5$ qu'il n'a pas dépassé. Ce corps donne au plus haut degré les réactions de la cholestérine.

Elle fond au bloc Maquenne à 141° - 142° .

Son point de fusion et son pouvoir rotatoire qui ne coïncident avec aucune des cholestérines connues paraissent en faire une espèce nouvelle : ce serait la *gentiostérine*. Elle est deux fois moins soluble dans l'éther que la cholestérine ordinaire.

L'eau-mère de la première cristallisation de gentiostérine est évaporée et reprise par l'alcool à 80° bouillant. Par refroidissement on a obtenu des cristaux dont le pouvoir rotatoire dextrogyre s'est élevé, par cristallisations répétées, à $\alpha_D = +31.5$.

Ce corps paraît appartenir au groupe des cholestérines. Je ne puis que le signaler ici.

La faible quantité de ces deux corps, qu'on a retirée des graisses de gentiane, n'a pas permis d'en pousser l'étude plus avant. De 40 gr. de graisses, on n'a finalement obtenu guère

plus de 1 gr. de chacun d'eux, après les multiples cristallisations auxquelles on les a soumis.

II. — CORPS SOLUBLES DANS L'ÉTHÉR

C'est la gentianine de HENRY ET CAVENTOU. Elle est composée de gentisine et de différents principes. En l'épuisant par l'éther de pétrole, on lui a enlevé ses graisses. Le résidu, traité par une petite quantité d'alcool, laisse indissoute la gentisine.

L'alcool s'est chargé d'un acide et de deux glucosides, l'un soluble dans l'eau, l'autre insoluble.

Gentisine.

Ce corps jaune que renferme la racine de gentiane a donné lieu, en dépit de sa rareté, à une longue suite de recherches : elles ont abouti en 1894 à sa synthèse totale.

On a vu (ch. I) comment TROMSDORF, puis LECONTE isolèrent la gentisine de la gentianine de HENRY et CAVENTOU.

BAUMERT (Arch. der Ph. und Ch. LIX, p. 264; J. de Ph. et Ch., 3^e série, t. XIII, p. 51) reconnut sa véritable formule $C^{14}H^{10}O^5$. Ayant vu la gentisine se comporter comme un acide faible, il la désigna sous le nom d'acide gentianique.

HLASIWETZ et HABERMANN la dédoublèrent par la potasse fondante en phloroglucine, acide acétique et acide gentisique dont ils fixèrent la nature : acide oxysalicylique (ou hydroquinone carbonique). Ils la virent aussi fournir du chlorure de méthyle sous l'action de l'acide chlorhydrique (Arch. der Ch. und Ph. CLXXV, p. 62, et Bull. Soc. Ch. 1875, XXIV, 221; Arch. der Ch. und Ph., CLXXXV, 343).

La constitution en fut définitivement établie par KOSTANECKI qui en réalisa la synthèse : c'était le premier exemple d'une matière colorante jaune naturelle reproduite de toutes pièces. (KOSTANECKI; KOSTANECKI et SCHMIDT; KOSTANECKI et TAMBOR,

1891-1895, Mon. f. Ch.; voir bibliographie complète dans la Conférence faite à la Soc. Chimique de Paris, 2 mai 1903, pp. 3 et 4).

Préparation. — Plusieurs procédés ont été indiqués pour obtenir la gentisine. Le plus simple consiste à reprendre par l'alcool la gentianine de HENRY et CAVENTOU jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un produit dépourvu d'amertume (TROMSDORF).

Propriétés. — Aiguillesjaune clair fondant à 267°, se sublimant dès 200°. Presque insoluble dans l'eau froide et dans l'éther (1 p. gentisine exige 3.630 eau et 2.000 éther), plus soluble dans l'alcool fort (1 p. gentisine exige 454 p. alcool à 93° froid et 62 à ébullition) d'où on la fait cristalliser.

Elle répond à la formule $C^{44}H^{40}O^5$.

Très soluble dans les alcalis : elle se comporte comme un acide monobasique.

Elle se dissout à *chaud* dans l'acide nitrique avec une coloration verte : elle se colore en vert sale par $FeCl^3$; traitée par l'amalgame de sodium, elle se dissout avec une coloration vert jaune foncé.

Chauffée avec HI, la gentisine donne naissance à de l'iode de méthyle et à de la gentiséine $C^{43}H^{48}O^5$ (KOSTANECKI). La gentisine est donc l'éther méthylique de la gentiséine.

A son tour, la gentiséine, sous l'influence des alcalis, est dédoublable en acide gentisique et en phloroglucine. KOSTANECKI la représente par la formule $(OH) C^6H^3 <\overset{O}{CO}> C^6H^2 (OH)^2$. C'est donc une trioxyxanthone. Sa synthèse a été réalisée par KOSTANECKI et TAMBOR en condensant une molécule d'acide oxysalicylique et une molécule de phloroglucine en présence d'anhydride acétique.

Si ultérieurement on méthyle la gentiséine (par CH^3I et KOH alcoolique) on obtient la gentisine. La synthèse est donc complète (KOSTANECKI et TAMBOR. 1894) (1).

(1) Ne pas prendre les matières colorantes connues sous le nom de violet de

Les produits qui accompagnent la gentisine sont constitués par un acide soluble dans l'eau et deux glucosides : l'un soluble dans l'eau, l'autre insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool.

Acide. — On précipite par l'acétate de plomb la solution concentrée des corps solubles dans l'eau. On obtient un précipité jaune. En saturant la liqueur par AzH^3 , on a un second précipité. Les deux précipités lavés et décomposés par SO^4H^2 donnent une solution jaune, d'une belle fluorescence verte, très amère : ils contiennent le même acide.

Cet acide ne dévie pas le plan de la lumière polarisée. Il se colore en bleu intense par FeCl^3 . Avec le vanadate d'ammoniaque, il donne une légère teinte noirâtre qui disparaît par addition d'eau.

En solution *concentrée*, cet acide donne un léger précipité avec une solution de gélatine ; il en est de même avec une solution de sulfate de quinine. Ces réactions avec le vanadate d'ammoniaque, la gélatine et le sulfate de quinine semblent indiquer que ce corps est accompagné par des traces de tanin.

Cet acide est cristallisable.

CAVENTOU et HENRY avaient entrevu la présence de cet acide, soluble dans l'éther, dans l'extrait de gentiane.

Glucoside soluble dans l'eau. — La liqueur privée de plomb par SO^4H^2 , puis neutralisée par AzH^3 , est concentrée au bain-marie. On y ajoute une solution de tanin à 1/3 et sature de SO^4Mg . Le précipité est décomposé comme on l'a vu au chapitre II. On obtient un glucoside dont les solutions sont d'un jaune intense, très amères, possédant une magnifique fluorescence verte (surtout en solutions très étendues), sans action sur la lumière polarisée.

L'acide précédent et ce glucoside constituent une partie des matières colorantes solubles de la gentiane.

Glucoside insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. — Très amer, très coloré. Noircit de façon intense par FeCl^3 ; presque rien par le vanadate d'ammoniaque.

gentiane et de gentianine pour des produits dérivés de la gentiane. La première est le dérivé pentaméthylé de la rosaniline ; la seconde appartient à la famille des thiazines et a une structure très voisine de celle du bleu de méthylène.

Tous ces corps solubles dans l'éther constituent moins de 1 p. 100 de l'extrait alcoolique de racine fraîche de gentiane.

III. — CORPS SOLUBLES DANS LE CHLOROFORME

L'extrait déjà épuisé par l'éther de pétrole et l'éther l'est maintenant par le chloroforme. Par distillation, on obtient un résidu très coloré qui cède un glucoside à l'eau bouillante. Sa solution concentrée précipite par le tanin. Quand le précipité cesse de se produire, on ajoute un excès de tanin et on sature de SO^4Mg . Les deux tannates sont décomposés. Ils donnent le même glucoside à $\alpha_D = 25.9$.

Ce glucoside paraît incristallisable. Ses solutions, d'un jaune intense, sont encore plus fluorescentes que celles des produits solubles dans l'éther et dans l'eau. C'est, avec ces derniers, la matière colorante de la gentiane soluble dans l'eau.

Ce corps, très amer, donne avec FeCl^3 une coloration noir-brun. Coloration brune très légère avec le vanadate d'ammoniaque.

Quant à la partie de l'extrait chloroformique insoluble dans l'eau elle est soluble dans l'alcool. C'est encore un glucoside extrêmement amer.

La proportion des corps solubles dans le chloroforme est un peu moindre que celle des corps solubles dans l'eau.

IV et V. — AUTRES CORPS

L'extrait ainsi épuisé est traité par l'eau. La partie dissoute est formée par la gentiopierine et la gentiamarine qui étaient restées en solution dans l'éther acétique : elles constituent encore la moitié des résidus de l'éther acétique. Leur pouvoir rotatoire est voisin de $\alpha_D = 100^\circ$.

Le produit non dissous par l'eau est repris par une petite quantité d'alcool. Il se sépare encore de la gentisine cristallisée qui n'avait pas été prise par l'éther (on a vu plus haut la faible solubilité de la gentisine dans ce solvant).

2 kilos 400 d'extrait alcoolique de gentiane fraîche, correspondant à 1990 gr., m'ont ainsi donné 6 gr. 15 de gentisine (par alcool et éther), soit 3 gr. pour 1 kilo d'extrait correspondant à 10 kilos de

racines fraîches. TROMSDORF, de 20 livres de gentiane sèche pulvérisée (soit 50 kilos racines fraîches), avait retiré à peine 2 drachmes (2 gr. 50) de gentisine pure. BAUMERT avait obtenu moitié moins de gentisine que TROMSDORF.

Le produit soluble dans l'alcool, extrêmement amer, n'a pas été étudié.

Tous ces corps, solubles dans l'éther, le chloroforme, l'alcool, et insolubles dans l'eau, s'y dissolvent quand celle-ci est chargée de gentiopicroine ou de gentiamarine. On comprend ainsi comment ils se trouvent dissous dans l'extrait.

SUCRES DE LA GENTIANE

HENRY et CAVENTOU ont les premiers reconnu la présence, dans la racine *sèche*, de « sucre incristallisable, si commun dans les végétaux ». Leur extrait, préalablement traité à l'éther, était dissous dans l'alcool : par addition d'éther, ils en précipitaient un sirop sucré, qui, d'après eux, formait la plus grande partie de cet extrait.

La matière sucrée de la gentiane *fraîche* est aujourd'hui mieux connue : elle est constituée par du gentianose, du gentiobiose, du saccharose, du glucose, du lévulose.

I. — *Gentianose.*

Le gentianose a été découvert en 1881 par MEYER, dans la racine fraîche de la gentiane (Zeitsch. f. phys., ch. VI, 135) : il l'obtint cristallisé. Mais si le chimiste allemand put fixer quelques constantes chimiques du corps nouveau et déterminer quelques-unes de ses propriétés chimiques, il en méconnut la véritable constitution, se croyant en présence d'un sucre en $C^{36}H^{66}O^{31}$. Bien qu'ayant soupçonné dans les produits d'inversion sulfurique la présence de glucose et de lévulose, il ne put retirer de son hydrolyse aucun de ces deux

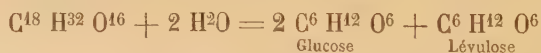
hexoses à l'état cristallisé. L'histoire du gentianose appelait donc de nouvelles recherches.

Un procédé de préparation pratique fut donné par MM. BOURQUELOT et NARDIN (CR. 1898. I. 280). L'histoire chimique en fut définitivement fixée par les belles recherches de MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY (CR. 1898-1902; Ann. de Ch. et Ph., 1902, 7^e série, tome XXVII, p. 397) : ils en établirent la véritable constitution et découvrirent un nouveau biose dérivé du gentianose, le gentiobiose.

Les auteurs donnent le procédé de préparation suivant. On traite la racine fraîche de gentiane par l'alcool bouillant : celui-ci, neutralisé par $\text{CO}^3 \text{Ca}$, est amené en extrait fluide qu'on traite par 4 fois et demie son poids d'alcool à 95° bouillant : l'alcool laisse d'abord déposer un précipité visqueux, puis donne une cristallisation de gentianose : le sucre est purifié par de nouvelles cristallisations. 1 kilo de racines fraîches donne ainsi 25 à 30 gr. de produit.

Cristaux anhydres, fondant à 207-209°. Le pouvoir rotatoire est de $\alpha_D + 31^{\circ}27$.

Le gentianose répond à la formule $\text{C}^{48} \text{H}^{32} \text{O}^{16}$. C'est un saccharotriose, dédoublable par les acides ($\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 3 p. 100) en 2 mol. de glucose et 1 de lévulose.



La macération d'aspergillus produit la même hydrolyse totale : les autres ferments hydrolysants sont sans action.

Le gentianose n'est pas réducteur.

II. — *Gentiobiose.*

Chauffé avec de l'acide sulfurique à 2 p. 100, ou soumis à l'action de l'invertine de la levure, le gentianose se dédouble pour donner 1 mol. de lévulose et une mol. d'un sucre nouveau en $\text{C}^{12} \text{H}^{22} \text{O}^{11}$, le gentiobiose.



Le gentiobiose est un corps cristallisé, amer (premier exemple d'un sucre possédant de l'amertume). Dans l'alcool méthylique, il cristallise avec $2CH^4O$, qu'il perd à 100° ; il cristallise anhydre dans l'alcool éthylique.

Fond à $190-195^\circ$. Dextrogyre, $\alpha_D = + 9^\circ 8$, avec birotation : la solution aqueuse immédiate est lévogyre.

Son pouvoir réducteur, rapporté au glucose, est de 0,617.

$SO^4 H^2$ à 3 p. 100, la macération d'aspergillus, l'émulsine des amandes le dédoublent en 2 mol. de glucose.



Ces dédoublements successifs du gentianose et du gentiobiose sous l'influence des diastases sont un remarquable exemple de l'individualité des ferments solubles. Chaque diastase hydrolysante a une puissance limitée tantôt très grande, tantôt limitée, et, dans ce dernier cas, elle ne peut agir que si telle autre ne lui a déjà simplifié une molécule trop complexe.

III. — *Saccharose*.

Le saccharose a été retiré cristallisé de la racine fraîche de gentiane par MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY (CR., 1900, II, 750). Il n'y existe qu'en très faible quantité.

Il se trouve dans les eaux mères de préparation de leur gentiopicroine, accompagnant le gentianose. On extrait les deux sucres par l'alcool fort, on distille l'alcool et on reprend le résidu par six fois son poids d'alcool à 95° B. : celui-ci par refroidissement laisse déposer le gentianose ; le saccharose reste dissous. On évapore l'alcool et on purifie le saccharose par cristallisation dans l'alcool méthylique.

IV. — *Glucose. Lévuiose*.

« La racine fraîche renferme en outre une proportion assez

élevée de sucres réducteurs (glucose et lévulose) » (BOURQUELOT et HÉRISSEY, J. de Ph. et Ch., 1902, II, 513).

Dans la racine fraîche on trouve le gentianose et le saccharose : MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY n'y ont pas rencontré de gentiobiose : dans la racine sèche, les deux premiers sucres ont disparu en grande partie. Ils n'existent plus dans l'extrait aqueux du commerce. Par contre, ce dernier renferme du gentiobiose qu'on peut isoler facilement en faisant fermenter les sucres réducteurs qui l'accompagnent, il provient du doublement du gentianose par l'invertine que contient la racine fraîche et qu'on rencontre encore dans la racine sèche. (B. et H., *ibid.*)

Ainsi, MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY n'ont pas trouvé de gentiobiose dans les racines fraîches qu'ils ont examinées. Nous avons cependant pu le mettre facilement en évidence dans des racines récoltées fin octobre, dans le Dauphiné.

Mon père a montré (C. TANRET, Bull. Soc. Ch., 1902, I, 392) que d'un mélange de sucres réducteurs et de sucres non réducteurs on peut isoler les premiers en les faisant passer à l'état d'hydrazones, solubles dans l'éther acétique, qu'on décompose ensuite par l'aldéhyde benzoïque. On retire ainsi 90 p. 100 environ des monoses (glucose, lévulose...), mais une partie seulement, plus ou moins grande selon leur nature, des polyoses réducteurs (lactose, maltose...).

J'ai ainsi traité par 8 gr. phénylhydrazine 60 gr. d'extrait épuisé par l'éther acétique et contenant 45 gr. de matière sèche. Après un quart d'heure de chauffe en matras scellé le produit a été lavé à la benzine, puis épuisé par l'éther acétique : celui-ci a été distillé et le résidu, dissous dans l'eau, a été chauffé avec de l'aldéhyde benzoïque. On a ainsi retiré 3 gr. 85 de sucres réducteurs dont le pouvoir rotatoire brut était $\alpha_D = -12^{\circ}8$. Ce mélange réduisait comme 0,862 de glucose.

S'il avait été composé de monoses seuls, il aurait réduit comme 1 de glucose. Or, d'après M. BOURQUELOT et HÉRISSEY, le gentiobiose réduit comme 0,61 de glucose. Il y avait donc dans les sucres obtenus 35 p. 100 de gentiobiose. Leur pouvoir réducteur et leur pouvoir rotatoire concordent avec ceux d'un mélange de 0,35 gentiobiose, 0,30 glucose et 0,35 lévulose :

	Poids	Pouvoir rotatoire α	Pouvoir réducteur calculé.
Gentiobiose...	0.35	+ 3°.43	0.21
Glucose.....	0.30	+ 15°.75	0.30
Lévulose.....	0.35	— 32. 20	0.35
	1.	— 13°.02	0.86

Ces nombres s'accordent bien avec les nombres trouvés ($\alpha_D = -12^\circ 8$ et PR = 0.86).

Dans une opération portant sur 120 gr. de sirop supposé sec j'ai fractionné l'extraction et j'ai obtenu :

1 ^{re} portion :	5.28 sucres à $\alpha_D = -18^\circ 25$
2 ^e — :	5.76 — $\alpha_D = -8^\circ 5$

La seconde fraction était donc plus riche en gentiobiose que la première, ce qui arrive quand on extrait par la phénylhydrazine un mélange de monoses et de polyoses réducteurs.

De ce mélange de sucres réducteurs on a pu retirer le lévulose pur en le passant à la chaux, suivant la méthode classique, et en décomposant par CO² le lévulosate formé.

Nouvelle préparation du gentianose. — Du sirop dont on avait retiré à l'état d'hydrazones les monoses et une partie du gentiobiose (1), on a pu aisément retirer le gentianose cristallisé en quantités relativement abondantes. On en a, à chaud, chassé l'éther acétique dissous, puis on l'a chauffé avec

(1) Ce sirop ne réduisait plus que comme 0,40 de glucose : il devait donc encore renfermer 25 p. 100 de gentiobiose.

de l'aldéhyde benzoïque pour décomposer l'hydrazone de gentiobiose qui n'a pas été enlevée par l'éther acétique. Après filtration et concentration en extrait, on traite celui-ci par l'alcool à 98° bouillant, puis l'alcool à 95°. Au bout de quelques jours, l'alcool à 95° laisse déposer le gentianose cristallisé.

CORPS DIVERS DE LA RACINE DE GENTIANE

Je parlerai ici de quelques corps signalés dans la racine de gentiane.

Pectine.

Les macérations de gentiane faites dans l'eau froide contiennent une matière mucilagineuse qui en rend très difficiles la filtration et la clarification. Cette substance, comme le virent POUMARÈGUE et FIGUIER en 1847, est insoluble dans l'eau froide, mais soluble dans l'acide chlorhydrique étendu.

MM. BOURQUELOT et HÉRISSEY montrèrent qu'on était là en présence de pectine (J. de Ph. et Ch., 1898, I, 473; II, 49 et 145). Sa dissolution est possible dans l'eau seule à 60-70°; elle est coagulable par la pectase du jus de carottes. La coagulation a lieu aussi par addition d'alcalis. — De ses produits d'hydrolyse on retire de l'arabinose : l'oxydation nitrique donne de l'acide mucique, ce qui laisse à supposer que l'hydrolyse donne aussi naissance à du galactose. La pectine de gentiane est dextrogyre : $\alpha_D = + 82^{\circ},3$ à $145^{\circ},3$; on avait cru jusque-là, avec FRÉMY, que la pectine est inactive sur le plan de la lumière polarisée.

La pectine est hydrolysée, au moins partiellement, par la diastase de l'orge germé : les ferments de l'*aspergillus*, de la salive, des amandes, sont sans action sur elle.

La racine de gentiane paraît en outre contenir de la pectose : celle-ci donne de la pectine sous l'influence des ferments de l'aspergillus.

Ces matières pectiques avaient été prises pour de la gomme par CAVENTOU et HENRY.

Essence.

PLANCHE, en 1814 (Bull. de Pharmacie, t. VI, p. 551), a signalé la présence d'une essence particulière dans la racine de gentiane. Distillant à trois reprises la même eau sur de nouvelles racines, il obtint une eau légèrement trouble, sur laquelle surnageaient quelques gouttes d'huile blanche, butyreuse.

Cette eau était acide, avait une odeur vireuse et « donnait au palais une impression de tabac sec ». En ayant pris une cuiller à soupe, il éprouva de fortes nausées et au bout de trois minutes une sorte d'ivresse qui se prolongea pendant plus d'une heure.

Amidon.

CAVENTOU et HENRY, et tous ceux qui se sont occupés de la gentiane, n'avaient pas trouvé d'amidon dans la racine. Récemment FISCHER et HARTWIG en ont rencontré dans un échantillon récolté en novembre; ils n'en ont pas trouvé avant cette époque de l'année : pour eux, l'amidon ne se rencontre que dans la période de repos de la plante (1).

Tanin.

En 1876, PATSCH a affirmé la présence de tanin dans la

(1) Comm. zu Arzneibuch f. d. deuts. Reich. Ergänzungsband, 1901, p. 230, d'après HARTWIG et ULMANN. Arch. der Ph., t. 240; p. 471 (1902).

racine de gentiane. L'opinion contraire a été soutenue par JOHN MAISCH (d'après J. de Ph. et Ch., 1878, II, 61). J. VILLE chercha à résoudre la question (Thèse de Pharmacie de l'École de Montpellier, 1877). Il fit ses expériences sur la *Gentiana Burseri*, qui abonde dans les Pyrénées-Orientales.

Ayant observé qu'une macération de racine fraîche se colore en vert brunâtre par FeCl^3 et donne de légers précipités avec l'albumine et la gélatine, il conclut que la gentiane devait contenir un corps analogue du tanin. Comme la solution alcoolique de gentisine se colore en noir par FeCl^3 , il crut pouvoir attribuer ces réactions du tanin à la gentisine elle-même : celle-ci, presque insoluble dans l'eau, s'y dissout en effet légèrement à la faveur des principes qui l'accompagnent.

Comme on l'a vu précédemment, les corps que l'on extrait par l'éther et le chloroforme noircissent fortement par FeCl^3 . L'acide et les glucosides solubles dans l'éther et le chloroforme se colorent de même légèrement par le vanadate d'ammoniaque. Comme la solution concentrée de l'acide donne un léger précipité avec la gélatine et le sulfate de quinine, on peut admettre que ces dernières réactions sont dues à des traces de tanin.

Il n'y a pas d'alcaloïde dans la racine de gentiane.

CHAPITRE V

Sucs et extraits de gentiane

COMPOSITION. — ANALYSE

I. Suc. — La racine fraîche de gentiane contient de 78 à 80 p. 100 d'eau. C'est du moins la proportion que nous avons trouvée, de juillet à fin octobre, sur des racines qui avaient été arrachées depuis quelques jours et qui, malgré leur envoi rapide, avaient pu déjà subir un début de dessiccation.

En exprimant ces racines, découpées et pilées, avec une simple presse de laboratoire, nous avons pu en retirer les 2/3 du suc, soit environ 60 p. 100 du poids de la gentiane. Ce suc laissait à l'évaporation à 100° de 14,6 à 15,2 p. 100 de matières sèches.

Les suc. obtenus étaient en général légèrement dextrogyres : quelques-uns ont été trouvés faiblement lévogyres.

Pour savoir si les suc. de l'écorce et de la partie ligneuse contenaient les mêmes produits, nous les avons traités séparément par l'éther acétique après les avoir concentrés en extraits. L'écorce, plus riche en ferments, a donné un mélange de glucosides à pouvoir rotatoire plus faible que la partie ligneuse : ainsi de 100 gr. de suc d'écorce on a retiré 2 gr. 50 de glucosides à $\alpha_D = -110^\circ$ et de 100 gr. de suc de ligneux on a extrait 2 gr. 08 de glucosides à $\alpha_D = -145^\circ$.

La racine totale de gentiane séchée à 110° a laissé à la calcination de 2 à 3 p. 100 de cendres (3,2 p. 100 pour l'écorce et 2,1 p. 100 pour le ligneux).

II. Extraits. Méthode d'analyse. — La préparation de gentiane dont on se sert surtout est l'extrait, qui n'est en somme qu'un suc concentré. Mais selon la manière dont on les prépare, les extraits peuvent avoir des compositions fort différentes. Il importe donc de connaître la nature et les proportions des principes qu'ils contiennent.

Le procédé le plus simple pour analyser un extrait consiste à l'épuiser par l'éther acétique hydraté, comme on l'a vu au chapitre II. Pour 10 grammes d'extrait, on emploie 300 à 400 gr. d'éther acétique. L'épuisement se fait à chaud dans un ballon : les glucosides passent ainsi dans l'éther acétique. On distille l'éther acétique à siccité, on dissout le résidu dans l'alcool à 60° et on examine au polarimètre. On a ainsi le poids et le pouvoir rotatoire des glucosides.

La partie de l'extrait épuisée par l'éther acétique est maintenant devenue sucrée. Elle contient les sels et les sucres de la gentiane, avec encore 1/10 des glucosides que l'éther acétique a laissés (voir coefficients de partage) : il convient donc d'augmenter de 1/10 le poids des glucosides précédemment trouvé.

En opérant de la sorte, on a dissous dans l'éther acétique une très petite quantité de sucres. Quand les glucosides sont abondants et à pouvoir rotatoire élevé, leur poids, obtenu comme il vient d'être dit, peut être considéré comme satisfaisant, la diminution du pouvoir rotatoire dû aux sucres étant négligeable. Il n'en est plus de même quand on a affaire à des extraits commerciaux, extraits aqueux faits avec les racines sèches du commerce, où les glucosides sont peu abondants et à pouvoir rotatoire faible. Il faut alors faire passer les glucosides à l'état de tannates insolubles dans l'eau saturée de $\text{SO}^4 \text{Mg}$: le tannate sera décomposé comme il est dit plus haut (ch. III). Les rendements pondéraux seront affaiblis par suite des pertes qu'entraîne ce mode de préparation, mais le pouvoir rotatoire pourra être considéré comme exact. Prati-

quement donc, dans ces cas, on adoptera comme chiffre pondéral celui donné par l'éther acétique et comme valeur du pouvoir rotatoire celle donnée après passage au tauin.

III. Extraits alcooliques. — 1° Extraits alcooliques de racines fraîches. Ils nous ont donné de 12,5 à 23 p. 100 de glucosides dont le pouvoir rotatoire variait de $\alpha_D = -130^\circ$ à $\alpha_D = -157^\circ$. Le plus souvent ils contenaient 17 à 20 p. 100 de glucosides à $\alpha_D = -145^\circ$.

Après 8 mois de préparation, un de ces extraits avait encore la même richesse : 17,3 p. 100 de glucosides à $\alpha_D = -148^\circ 6$.

2° Extraits alcooliques de racines sèches.

A. — Des racines de gentiane récoltées en novembre 1903 ont été découpées en rondelles minces, puis enfilées en chapelets pour être desséchées à l'air du laboratoire à la température ordinaire. Cette racine est restée blanche pendant plusieurs mois, puis s'est foncée peu à peu et a pris l'odeur particulière de la gentiane du commerce. Au mois d'août 1904 on en fait un extrait alcoolique : 220 gr. de cette racine ont ainsi donné 130 gr. d'extrait clair = 109 gr. séché à 100° . Cet extrait a été épuisé par 2 kilos d'éther acétique ; celui-ci distillé a laissé 16 gr. 6 de glucosides qui, repris par l'eau, ont été réduits à 15 gr. 5 avec $\alpha_D = -106^\circ$. L'extrait alcoolique à 15 p. 100 d'eau contenait donc 13 p. 100 de glucosides bruts.

L'extrait préparé avec les racines fraîches nous avait donné un mélange de glucosides à $\alpha_D = -148^\circ$.

B. — 1 kilo de racines sèches du commerce nous a donné 380 gr. d'extrait alcoolique repris par l'eau, d'où par l'éther acétique on a retiré 35 gr. de glucosides à $\alpha_D = -105^\circ 9$, soit 9,2 p. 100, chiffre plus faible que pour les racines que nous avions desséchées nous-même avec précaution.

L'examen de ces chiffres montre que les racines examinées contenaient encore une petite proportion de gentiopierine à

$\alpha_D = -198.5$. Les extraits alcooliques pouvaient en contenir de 2 à 3 p. 100.

IV. Extraits aqueux. — Nous avons examiné quelques extraits pris dans le commerce. Ce sont des extraits aqueux préparés d'après les indications du Codex en faisant macérer à deux reprises la racine sèche de gentiane dans 5, puis 3 parties d'eau froide, et en évaporant au B. M. Or, pour dessécher la gentiane, « les récolteurs la mettent en tas quand elle n'est pas encore desséchée entièrement, c'est-à-dire au bout de 8 à 10 jours ; ils attendent que ce tas soit échauffé, puis le retournent afin d'emmener à l'extérieur les racines qui étaient au milieu du tas. On n'achève la dessiccation que quand la gentiane a pris la teinte rouge recherchée par les acheteurs » (PLANCHON et COLLIN, les Drogues simples d'origine végétale, I, 647). Les conditions les meilleures pour que les phénomènes diastasiques se produisent sont ainsi réalisées au cours de cette opération. D'autre part, pendant la macération dans l'eau, l'action des ferments continue à s'exercer. Autant de causes qui doivent amener la diminution des glucosides et de leur pouvoir rotatoire.

C'est ainsi qu'un extrait nous a donné 13,8 p. 100 de glucosides solubles dans l'éther acétique, avec $\alpha_D = -74.7$ (après passage au tanin); un autre, 14,7 p. 100 avec $\alpha_D = -64.4$; un autre a de même donné des glucosides à $\alpha_D = -68.7$; un quatrième, 7,9 p. 100 de glucosides avec $\alpha_D = -43$; un cinquième, des glucosides à $\alpha_D = -15.8$.

Il résulte de ces faits que l'extrait de gentiane tel qu'on le prépare actuellement devrait disparaître de la pharmacopée française. C'est l'opinion qu'a déjà soutenue M. BOURQUELOT, qui de son côté n'avait pas trouvé de gentiopicroïne dans les extraits commerciaux. Le but du pharmacien étant d'obtenir les principes actifs de la plante aussi peu altérés que possible, c'est à la gentiane fraîche qu'il conviendrait logiquement de

s'adresser pour en faire un extrait alcoolique. On aurait ainsi une préparation riche en gentiopicine, dans laquelle on pourrait toujours doser les glucosides par la méthode que nous venons d'indiquer.

V. Composition d'un extrait alcoolique de gentiane fraîche. — En combinant tous les résultats que nous avons obtenus dans les chapitres précédents, on peut établir la composition d'un bon extrait alcoolique de racines fraîches de gentiane, considéré comme séché à 100°.

Corps insolubles dans l'éther acétique	}	sucres	{	glucose, lévulose		}	77	
				gentianose, gentiobiose, saccharose				
Corps solubles dans l'éther acétique	}	solubles dans l'eau	{	gentiopicrine		9.20	20	
				gentiamarine		9.20		
				gentiine		0.05		
				{	soluble	acide		0.15
					dans l'éther			
				{	glucoside jaune		0.15	
					glucoside fluorescent			
						18.60		
				gentisine		0.35		
					}	insolubles dans l'eau		{
cholestérine		0.05						
glucoside soluble dans éther et alcool		0.70						
glucoside soluble dans le chloroforme								
glucoside soluble dans l'alcool								
				1.40				
Sels							3	
							100	

Pour un extrait mou contenant environ 15 p. 100 d'eau, tous ces nombres doivent être diminués de 15 p. 100.

La composition d'un extrait de gentiane se trouve donc connue à 1 p. 100 près.

DEUXIÈME PARTIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA GENTIANE

Bien peu précis sont les travaux de physiologie pure qui ont été faits à propos de la gentiane. Elle n'a été étudiée qu'accessoirement avec les autres amers. De nouvelles recherches ne seraient pas superflues.

J'exposerai sommairement ce qu'on sait de son rôle comme « tonique ». Puis je dirai les brèves constatations qu'il m'a été donné de recueillir avec la gentiopicine (1).

Action sur la sécrétion gastrique. Influence sur la nutrition. — La gentiane a toujours passé, aux yeux des cliniciens, pour un médicament capable de stimuler, au plus haut degré, les fonctions digestives; aussi à ce titre l'ont-ils employée dans les cas d'anorexie, d'hypo-pepsie, d'atonie gastrique. Les résultats heureux qu'on en a obtenus en font encore, à

(1) La gentisine, insoluble, est un corps inactif au point de vue physiologique (MAGENDIE, Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, 1825, p. 145).

On a voulu, dans quelques ouvrages français, faire dire à KÜCHENMEISTER que la gentisine aurait sur les fièvres intermittentes une action comparable, sinon supérieure, à celle du sulfate de quinine. En réalité, KÜCHENMEISTER, en 1851, ayant à grand-peine préparé de la gentisine impure, encore amère, en fit prendre quelques grammes à des porcs: les sacrifiant ensuite, il crut voir une diminution de volume de la rate, propriété qu'il attribuait aussi au sulfate de quinine. Il émit alors l'hypothèse que la gentisine pouvait avoir de l'action dans les fièvres intermittentes, disant qu'il serait intéressant de l'essayer dans ces cas. (Archiven für physiologische Heilkunde, tome X, p. 106). De là à des affirmations, il y a loin. L'auteur devait du reste revenir sur ses conclusions primitives, en 1871 (d'après FONSSAGRIVES, *loco citato*), et reconnaître qu'il s'était trompé.

l'heure actuelle, un tonique, un eupeptique des plus usités.

Mais quand on a voulu, par des recherches de laboratoire, expliquer cette action, — et ceci pour la gentiane comme pour les autres amers qu'on a englobés dans une étude générale — on est arrivé à des résultats assez imprévus. Les différents expérimentateurs ont, les uns après les autres, formulé des conclusions opposées : les uns lui ont attribué une influence heureuse sur les processus digestifs, les autres une action nulle, d'autres enfin une action néfaste. L'accord ne s'est pas fait et la question des amers est devenue une des plus embrouillées, des plus épineuses, de la thérapeutique expérimentale.

MANQUAT, dans son *Traité de Thérapeutique*, a fait de tous ces travaux un remarquable exposé : on ne saurait prendre un meilleur guide pour l'étude du problème.

Et tout d'abord l'emploi des amers amène-t-il une modification dans les quantités de suc gastrique sécrété ? Pour TRAUBE et pour KOEHLER, il y a augmentation dans la sécrétion. Pour TSCHELZOFF (*in Bull., thérap.* 1886), de faibles doses d'amers amènent d'abord une très légère hypersécrétion, mais qui est suivie rapidement d'une diminution considérable de la sécrétion : des doses un peu fortes amènent d'emblée une diminution très grande. Pour REICHMANN (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1889, tome XIV, p. 177) l'introduction, à jeun, dans l'estomac, du liquide amer amène une sécrétion bien plus faible que la quantité correspondante d'eau distillée ; mais quand le liquide a été évacué, soit par la sonde, soit par passage dans l'intestin, on voit une demi-heure après se produire une sécrétion abondante du suc gastrique. Introduits dans l'estomac pendant la digestion, les amers ne modifient pas la sécrétion gastrique. A l'inverse de cette dernière conclusion, MARCONE, puis BOKAI croient qu'il y a au contraire augmentation du suc sécrété.

Le suc gastrique ainsi sécrété a-t-il la même composition que le suc ordinaire ? Il est moins actif pour TSCHELZOFF : il est au contraire plus riche en HCl pour SCHURMANN-STEKOVEN. REICHMANN montre qu'il est d'abord très peu acide : son acidité augmente rapidement dès que l'amer a quitté l'estomac.

Les fermentations secondaires sont-elles entravées? Oui, pour BUCHHEIM et ENGEL qui expliquent ainsi les bons effets qu'on retire de la gentiane comme stomachique; non pour TSCHELZOFF qui croit à une augmentation des fermentations d'autant plus grande que la dose d'amer est plus considérable.

Quand on prend les amers mélangés aux aliments, la durée de la digestion stomacale est diminuée pour MARCONE: elle est augmentée pour REICHMANN.

L'action sur la sécrétion biliaire est variable: les amers amènent tantôt une hypersécrétion, tantôt n'exercent aucune influence (TSCHELZOFF). La sécrétion du suc pancréatique n'est pas influencée.

Les selles seraient régularisées, par hypersécrétion intestinale, selon RABUTEAU: mais ni BUCHHEIM, ni ENGEL n'ont vérifié le fait.

Pour TSCHELZOFF la résultante de tous ces faits serait une accélération de la désassimilation: TURABIAN (thèse de Paris, 1871), d'autre part, n'a pas trouvé de variation dans les chiffres d'urée excrétée.

Ce sont, on le voit, des contradictions incessantes. C'est qu'en réalité le problème est des plus complexes et nombreux sont les facteurs dont il faudrait démêler le rôle. Les phénomènes observés sont-ils de tous points comparables chez l'homme sain, chez le malade, chez le chien, et peut-on conclure en toute rigueur de l'un à l'autre? La sensation persistante d'amertume qui accompagne l'ingestion, *per os*, des substances expérimentées ne peut-elle pas, à elle seule, influencer sur la sécrétion gastrique? Celle-ci sera-t-elle la même si l'on porte directement les amers au contact de la muqueuse stomacale que s'ils ont déjà influencé les papilles gustatives de la cavité buccale? question que depuis les mémorables travaux de PAWLOW on est en droit de se poser. Il faut, comme l'ont fait REICHMANN, puis LÈRE (thèse de Lyon, 1902-1903), dissocier la part qui revient à l'eau des solutions amères, aux amers eux-mêmes; il faut tenir le plus grand compte du moment d'introduction de ces substances, selon qu'on les avale plus ou moins longtemps avant le repas ou mélangées aux aliments. Le suc gastrique devra être considéré non

seulement au point de vue de sa quantité, mais encore au point de vue de son acidité, de sa teneur en ses divers ferments. Les variations dans la sécrétion des autres sucs du tube gastro-intestinal gagneraient peut-être à être examinées moins sommairement qu'elles ne l'ont été jusqu'à ce jour. Parallèlement, des analyses complètes des urines s'imposent, et cela non seulement pendant une expérience d'un jour, mais pendant un laps de temps assez long. Il n'est pas jusqu'à l'examen cytologique du sang qu'il faille oublier, puisque « Binz (*Grundzuge der Arzneimittellehre*, 1900) soutient que l'action apéritive est subordonnée à l'action leucocytoène du principe amer. La gentiane, le colombo, la quassine agissent à la façon d'une riche alimentation carnée : ils déterminent l'accroissement du nombre des globules blancs » (LÈRE, *lococitato*, p. 45). Enfin il est un élément dont l'appréciation est délicate et qu'il est impossible de traduire par des chiffres : c'est la sensation d'appétit que réveille l'usage des amers. Et nous en sommes encore à nous demander ce qui cause cette sensation toute spéciale.

Remarquons que, dans toutes les expériences, on a employé indifféremment telle ou telle substance : gentiane, absinthe, colombo, quassia... ; on ne s'est pas attaché à apprécier exactement les quantités du principe amer employé : jamais, — sauf quelquefois avec la quassine — on n'a opéré avec un corps bien défini, cristallisé, rigoureusement dosable. Ce sont là des recherches — longues et laborieuses, sans doute — qui gagneraient certainement, au point de vue de la précision, à être reprises avec le glucoside pur de la gentiane.

Action sur la sécrétion salivaire. — On s'accorde généralement pour reconnaître à la gentiane et aux autres amers une action sialagogue. Sous leur influence, la soif est diminuée, probablement par humectation constante de la muqueuse buccale.

Action sur la pression sanguine. — Pour TRAUBE et KOELLER, les amers en injection intraveineuse amèneraient une légère hausse de la pression artérielle : on a même voulu expliquer par là l'hypersécrétion, plus ou moins prouvée, de l'estomac. Mais pour TSCHELZOFF, ce n'est qu'à faible dose que les amers amènent cette hausse de pression, du reste très passagère; à dose plus forte, ils l'abaissent.

GENTIOPICRINE

Action sur les organismes inférieurs. — La gentiopicrine n'est pas un bien puissant antiseptique. Le coli-bacille n'a présenté un retard sensible de développement que dans des bouillons additionnés de 10 p. 100 de glucoside. Dans des bouillons à 10 p. 100, la culture du bacille d'Eberth a été presque nulle. La gentiopicrine n'entrave pas la fermentation du glucose par la levure de bière, qui, d'autre part, ne lui fait subir aucune altération. Les moisissures banales se développent parfaitement sur ses solutions.

Par contre, son action est très nette sur les Infusoires. Si l'on prend une goutte d'eau croupie contenant la légion remuante des Vorticelles, Paramécies et autres infusoires ciliés, et qu'on l'additionne d'un peu de gentiopicrine, on voit en quelques minutes s'immobiliser et mourir tous ces petits êtres. Il y a là un phénomène analogue à celui qui se passe avec le sulfate de quinine. N'oublions pas qu'on a expliqué l'action de cet alcaloïde sur l'hématozoaire du paludisme par son action destructive des protozoaires : la gentiopicrine semble agir de même.

Innocuité. — La gentiopicrine n'est pas toxique pour les animaux supérieurs. J'ai pu en injecter 1 gr. par jour, pendant cinq jours, à un rat de 120 gr.; des doses quotidiennes

de 20 centigrammes ont été, pendant trois semaines, très bien supportées par d'autres rats.

Élimination. — On a depuis longtemps noté que le « principe amer » de la gentiane s'élimine par les diverses sécrétions. Le lait des animaux à qui on a donné de la gentiane prend une amertume caractéristique très prononcée (1).

Nous avons chez l'homme suivi l'élimination de la gentiopierine par l'urine : la recherche se fait par examen polarimétrique. Elle commence environ deux heures après la prise du glucoside. Elle est très lente, et s'est prolongée pendant 8 heures avec 1 gr. gentiopierine, pendant 32 heures avec 3 gr.

La gentiopierine ne s'élimine pas par la salive.

Action sur le tube intestinal. — La gentiopierine jouit de propriétés purgatives très marquées. La dose de 1 gr. 50, prise à jeun, en une seule fois, amène, deux ou trois heures après, une évacuation alvine, semi-liquide, sans douleurs. La dose de 3 gr. agit comme un purgatif drastique, avec selles liquides, abondantes, évacuations nombreuses, mais presque sans coliques.

La dose purgative semble variable d'un individu à l'autre. Chez un sujet de 26 ans, j'ai vu 0 gr. 75 agir d'emblée comme auraient fait 2 gr. chez un autre.

Cette action purgative — dont il serait loisible de tirer parti — est évitée si l'on prend la gentiopierine mélangée aux aliments. C'est ce que l'expérience m'a montré pendant les essais faits en Corse sur mes paludiques.

Les anciens semblent avoir bien remarqué l'action de la gentiane sur le tube intestinal. TOURNEFORT (*Traité de matière médicale*, 1717, t. I, p. 387) écrivait : « Quand on s'en sert intérieurement, il faut éviter principalement deux choses qui ont coutume de chagriner les malades, savoir : sa forte amertume et une chaleur d'en-

(1) KAUFMANN, *Traité de thérapeutique et mat. médicale vétérinaires*, p. 422.

trilles qui s'excite le plus souvent : c'est pourquoi, l'ayant réduite en poudre, donnez-en d'abord peu, commençant par un scrupule, et continuant par une demi-drachme, en augmentant insensiblement la dose, pourvu que les malades ne se plaignent pas d'une ardeur de viscère. » C'est probablement pour la faire mieux tolérer que les vieux médecins l'associaient à des principes riches en tanin : bistorte, écorce de chêne...

Quel est le mécanisme de cette action purgative? Il semble que la gentiopicroïne agisse en allant irriter directement la muqueuse intestinale. Nous n'avons pas vu de troubles intestinaux manifestes chez des rats à qui, pendant trois semaines, nous faisons des injections sous-cutanées de glucoside; nous-même n'avons pas éprouvé d'action purgative quand nous nous sommes injecté 1 gramme de gentiopicroïne sous la peau de la paroi abdominale (1). Mais l'expérience suivante montre bien cette irritation intestinale : sur un lapin on a, par 4 ligatures, isolé 3 anses intestinales successives, de 7 cm. de long; dans celle du milieu on a injecté 2 cc. d'une solution de gentiopicroïne à 25 p. 1000; dans les deux autres, 2 cc. d'eau salée à 7.5 p. 1000. L'animal a été sacrifié deux heures après; les deux dernières anses contenaient chacune 3 cc. 5 de liquide; la première en contenait 10; ses parois étaient rouges, très vascularisées, tandis que celles des deux précédentes avaient conservé leur apparence et leur circulation normales.

Action sur la température, la pression sanguine. — La gentiopicroïne n'amène pas de modifications notables de la température chez l'homme sain. A peine avons-nous, sur nous-même, constaté un abaissement de 0°2 deux heures après avoir pris 3 gr. de glucoside.

L'injection intraveineuse de gentiopicroïne chez le chien (1 à 2 gr. pour des animaux de 15 kilos) amène, au bout d'en-

(1) Les injections de gentiopicroïne ne sont pas douloureuses.

viron 5 minutes, une baisse de pression de 1 à 1,5 centimètre de mercure (pression carotidienne). Cette baisse de pression, légère, est passagère et au bout de 15 à 20 minutes la pression artérielle a repris sa valeur primitive.

Nous n'avons pas constaté chez l'homme de modification de la pression sanguine à la suite soit d'ingestion de gentiopierine, soit d'injection sous-cutanée (1 gr.).

TROISIÈME PARTIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DE LA GENTIANE

CHAPITRE PREMIER

Gentiane et Paludisme

HISTORIQUE

On sait ce qu'est le Paludisme. Désignée aussi sous le nom de malaria, de fièvre intermittente, de fièvre paludéenne, c'est une affection frappant exclusivement l'espèce humaine, dont les principaux signes cliniques sont la fièvre ordinairement intermittente, l'hypertrophie de la rate, l'anémie rapide, la tendance à la chronicité et à la cachexie. Son agent a été découvert en 1880 par LAVERAN : c'est un Protozoaire qui a reçu le nom d'Hématozoaire du Paludisme ; il vit aux dépens des globules rouges qu'il détruit progressivement ; l'anémie, les dépôts pigmentaires qu'on rencontre dans les différents organes, et jusque dans le protoplasma du parasite, sont les conséquences de cette destruction globulaire, de la transformation de l'hémoglobine. On sait aujourd'hui que certains moustiques, les Anopheles, propagent le paludisme, en transportant par leur piqure l'Hématozoaire d'un individu malade à un individu sain : se protéger contre le moustique, mieux encore le détruire ou l'empêcher de se développer, c'est donc faire la véritable prophylaxie de la maladie.

Il est bon de rappeler que si actuellement le Paludisme est rare en France, il y était autrefois très répandu. Non seulement il régnait là où on le trouve encore, autour des marais salants et des étangs de notre littoral ouest et méditerranéen, mais encore dans les Dombes, dans la Sologne, le long de la Loire, du Rhin, du Rhône, en Artois, en Flandre, à Paris même, dans un grand nombre de vallées des Alpes, dans beaucoup de points de nos provinces de l'Est : Verdun, Longwy, Commercy, Neufchâteau, Vitry-le François, Montier-en-Der. Il a disparu devant les travaux d'assèchement, la mise en culture des terrains marécageux. Les générations médicales qui nous ont précédés ont connu dans toutes ses modalités une affection que nous aurons de moins en moins l'occasion de rencontrer dans nos départements français.

Contre le Paludisme nous possédons un agent thérapeutique de premier ordre, la quinine. C'est un médicament véritablement spécifique, qui agit en détruisant l'hématozoaire, en rendant le sang impropre à son développement. Sans doute il est des cas de paludisme suraigu ou chronique où son action est en défaut — quelle est donc la médication sur laquelle on puisse toujours compter ? — mais on peut dire que, bien maniée, la quinine guérit dans l'immense majorité des cas. C'est un de nos alcaloïdes les plus précieux et qui a sauvé le plus de vies humaines.

Avant l'introduction dans la thérapeutique du quinquina et ultérieurement de la quinine, n'avait-on aucune arme contre les fièvres intermittentes ? Ne savait-on pas guérir ? Tout au moins ne savait-on pas couper des accès ? La médecine populaire était très riche en remèdes contre les fièvres paludéennes. DUJARDIN-BEAUMETZ (Clinique thérapeutique, III, 738) rapporte plus de 70 espèces végétales indigènes qui jadis ont été employées à cette fin. Toutes ces plantes sont aujourd'hui oubliées : et il faut reconnaître que, pour la plupart, cet

oubli est justifié. Quelques-unes, cependant, paraissent avoir des propriétés fébrifuges réelles : les observations des anciens auteurs sont, à cet égard, affirmatives, et il est des régions palustres où elles sont encore en usage. Une révision attentive de notre vieille matière médicale montrerait probablement que notre flore française, trop délaissée, contient des principes actifs ignorés ou encore inexpérimentés : une semblable étude réserverait au chimiste et au médecin des trouvailles intéressantes.

La gentiane est un de nos fébrifuges indigènes autrefois les plus employés. Prescrite avec un certain succès jusque vers la première moitié du ^{xix}^e siècle, elle disparaît alors brusquement de l'arsenal thérapeutique devant la quinine, toujours active et qui amène des guérisons définitives. Aujourd'hui, où elle n'est plus employée que comme « amer », on a perdu jusqu'au souvenir de ses propriétés. L'histoire de telles vicissitudes n'est pas sans intérêt à rapporter.

Les propriétés de la gentiane auraient été connues depuis fort longtemps. PLINIE (livre 25, ch. VII) en attribue la découverte à GENTIUS, roi d'Illyrie : or, ce prince vivait 150 ans environ avant l'ère chrétienne. C'est là une origine lointaine, moins brillante cependant que celle d'une autre gentianée, très populaire elle aussi, la Petite Centaurée (*Centauria* ou *Chironia Centaurium*) à qui la fable attribue la guérison du centaure Chiron.

Les anciens médecins se servirent couramment de la gentiane dans le traitement des fièvres intermittentes. MATTIOLE, au ^{xvi}^e siècle, en vantait l'infusion contre les fièvres tierces et quartes (1). GESNER en donnait le suc à ses fiévreux. Au début du ^{xvii}^e siècle, BOERHAAVE reconnaissait qu'avant l'in-

(1) D'après CAZIN (*Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes*, 4^e édition, 1876, p. 475), à qui j'emprunte quelques éléments de cet historique. Voir aussi FONSAGRIVES, *Dictionnaire de DECHAMPRE*, article *Gentiane*.

introduction du quinquina elle seule était capable de faire disparaître les fièvres rebelles : « ... Cortice peruviano nundum invento, sola gentiana febres quartanas expugnatas esse. » A la même époque, WILLIS, RIOLAN l'employaient : celui-ci en donnait le suc, dans du vin tiède, une heure avant l'accès.

En 1717, TOURNEFORT reconnaissait ses propriétés fébrifuges, son heureux emploi avant l'usage du quinquina (1). En 1770, LIEUTAUD écrivait de même : « Nemo non novit gentianam, absinthium minus aliasque amaras; quæ, priusquam innotuisset kinakina, in vulgatissimum usum, haud sine successu, trahebantur (2). » VIGAT rapporte son usage (3) :

Plusieurs médecins la font prendre dans les fièvres intermittentes, non pas qu'elle puisse être comparée pour cet effet au kina, ou qu'elle réussisse constamment. M. DE SENAC n'a pas été content de ses effets dans les fièvres de ce genre et il la regarde comme un remède trop chaud (4). Elle a réussi, suivant LENTILIUS, en donnant demi-once de la racine avec de l'écorce de frêne. C'est un remède familier aux Polonais, ils en prennent le poids d'une drachme dans du vin, un instant avant l'accès, je ne l'ai jamais vu manquer chez eux et dès la première prise, sans aucune mauvaise suite, quoique n'ayant subi aucune précaution.

Dans son Traité des fièvres pernicieuses intermittentes, an XII (1804), ALIBERT écrit encore (p. 322) :

XI^e théorème pratique : on peut, dans quelques cas, à l'aide d'une méthode moins énergique (que le quinquina) changer le caractère pernicleux des fièvres pernicleuses intermittentes et les éteindre ensuite graduellement par l'heureux emploi des fébrifuges indigènes... Chez plusieurs malades atteints en divers temps de la fièvre pernicleuse intermittente soporeuse, et traités par le vin d'absinthe et des bols faits avec la poudre de gentiane, des fleurs de camomille, le nitrate de potasse et le sirop de miel, le professeur PINEL est par-

(1) Traité de matière médicale, tome I, p. 387.

(2) Synopsis universæ praxeos medicæ, tome I, p. 46.

(3) Matière médicale tirée de HALLER, 1776, tome I, p. 214.

(4) C'est-à-dire amenant des troubles intestinaux. Voir à ce sujet page 83.

venu à convertir des paroxysmes assez graves en paroxysmes ordinaires, ou tels qu'ils se présentent dans les intermittentes bénignes, et à les faire disparaître ensuite peu à peu...

Une thèse est passée à Paris, en 1810, par MARQUIS : *Essai sur l'histoire naturelle et médicale des Gentianes*. Il insiste sur son utilité dans le traitement des fièvres intermittentes, rapportant l'opinion des médecins de son époque : PEYRILHE, MURRAY, ALIBERT. Comme les Polonais,

«... les habitants des Alpes et des autres montagnes où croit la gentiane en font également usage dans les mêmes circonstances et en obtiennent le même succès. » — « On ne peut donc révoquer en doute l'efficacité de la gentiane dans un grand nombre de fièvres. Il paraît même qu'elle devrait toujours être préférée à l'écorce du Pérou dans les fièvres tierces vernaies bénignes. On doit la regarder comme vraiment utile dans toutes les intermittentes, soit qu'elles se présentent avec les caractères de gastriques ou de muqueuses, et sous les types de quotidienne, tierce ou de quarte. Son usage prolongé a souvent fait céder des fièvres de cette dernière espèce qui avaient résisté au quinquina (p. 17). »

Cette thèse intéressante manque d'observations précises, l'auteur le reconnaît lui-même : « l'emploi de la gentiane, que la vogue méritée de l'écorce du Pérou a trop fait négliger, n'a point été l'objet d'observations aussi régulièrement suivies. On ne tire point de ce remède indigène tout le parti qu'on en pourrait tirer. Tout porte à croire qu'en l'administrant d'après les mêmes principes, avec les mêmes précautions, aux mêmes doses ou même à des doses plus fortes que le quinquina on en obtiendrait un effet peu différent, et qu'on parviendrait ordinairement, par ce seul moyen, à interrompre les accès et calmer le danger des fièvres intermittentes ».

En 1814, GASC, « médecin des campset des armées », apporte quelques observations concluantes (1). Après la paix de

(1) Mémoire sur l'emploi de l'écorce du marronnier d'Inde, de la bistorte et

Tilsitt, la grande armée dut camper dans les régions marécageuses de la Pologne et de la Prusse septentrionale : les cas de paludisme furent fréquents. Trouvant le quinquina trop rare et trop cher, le « ministre directeur de la guerre » ordonna aux médecins militaires d'expérimenter les médicaments indigènes. C'est ce que fit Gasc à l'hôpital de Berlin (automne 1808). Six de ses observations (15^e, 16^e, 17^e, 18^e, 20^e, 22^e) portent sur l'action de la gentiane associée à la bistorte : il expérimentait sur des cas de fièvre tierce et quarte. La dose donnée était en moyenne de 2 gros du mélange par jour. Les tout premiers accès ne furent pas coupés, les suivants le furent et les malades guérèrent rapidement. Gasc reconnaît donc les propriétés précieuses de la gentiane dans le traitement des fièvres intermittentes et dit qu'on peut la ranger à côté du quinquina, qui lui reste pourtant toujours supérieur.

Vers la même époque, « JULIA DE FONTENELLE, étant médecin en chef de l'hôpital de convalescence italien de l'armée de Catalogne, lorsque le quinquina était à un prix exorbitant, traita tous les fiévreux avec beaucoup de succès par la racine de gentiane en poudre. Il adressa à ce sujet un mémoire à la société royale de médecine de Marseille qui, reconnaissant déjà les avantages de l'emploi des plantes indigènes, lui décerna une médaille d'encouragement » (CAZIN, *loco citato*).

En 1829, MÉRAT et DELENS attachent encore une certaine croyance aux propriétés fébrifuges de la gentiane :

« Les fièvres intermittentes sont au nombre des affections que guérit la gentiane, ce qui a fait appeler plus d'une fois cette racine « quinquina indigène ». Elle doit être donnée alors à plus forte dose ; on remarque que c'est contre les fièvres quotidiennes du printemps qu'elle est le plus efficace, sans doute à cause de leur nature

de la gentiane dans le traitement des fièvres intermittentes. in J. gén. de méd. chir. et pharm., tome LI, pp. 233-264.

muqueuse ; cependant il paraît que c'est seulement par son action tonique qu'elle agit dans ce cas, et non par une vertu antipériodique, à la manière de l'écorce du Pérou ; aussi dans les cas de fièvres intermittentes graves faut-il recourir à cette dernière. On doit s'en abstenir dans les cas où il existe quelques signes inflammatoires. CULLEN a remarqué que la gentiane était plus efficace dans les fièvres si l'on y joignait une certaine quantité de noix de galle, de bistorte, etc..., et même des aromates⁽¹⁾. »

Mais, à cette époque, la quinine, isolée en 1820 par PELLÉTIER et CAVENTOU, fait rentrer dans l'ombre les fébrifuges indigènes. Ils tombent vite dans l'oubli. MAILLOT (Traité des fièvres intermittentes, 1836) ne cite même plus la gentiane : il en est de même dans les thèses et mémoires que suscitent nos campagnes d'Algérie. Dorénavant quand on parlera d'elle ce sera pour mettre en doute ses propriétés antipériodiques ou ne lui reconnaître d'utilité dans le traitement des fièvres paludéennes qu'à titre d'amer et de tonique. C'est l'opinion qui règne encore aujourd'hui. TROUSSEAU y a probablement contribué en écrivant dans son Traité de thérapeutique : « Quant à ses propriétés fébrifuges, elles sont nulles très certainement (2), quoi qu'en aient pu dire les nombreux auteurs qui ont expérimenté sur des fièvres intermittentes vernales ou sur des fièvres rémittentes qui, ordinairement, cèdent sans le secours de la médecine » (TROUSSEAU et PIDOUX). De ce jugement, prononcé peut-être sans enquête suffisante, mais par un des plus grands noms de la médecine, la gentiane semble ne s'être pas relevée.

Cependant depuis TROUSSEAU on trouve encore quelques médecins convaincus de l'efficacité de la gentiane dans le paludisme. CHABASSE, chirurgien principal de la marine, s'en sert aux colonies (Union médicale, 1860, p. 137).

(1) Dict. universel de mat. médicale et de thérapeutique, tome III, p. 363.

(2) « Elles sont au moins très contestables », dit-il dans les dernières éditions de son livre.

Si, dit-il, elle est impuissante à couper à elle seule un accès de fièvre intermittente, elle est tout à fait propre à remédier à une infection paludéenne légère et débutante ou à continuer l'action thérapeutique du quinquina dans les cas les plus graves : c'est ce qui résulte du moins de ma longue expérimentation à la Guyane française.

CHABASSE, qui ne l'employait qu'à doses très faibles, lui reconnaît surtout un rôle prophylactique.

BRANDZA, professeur de botanique à l'université de Jassy (Moldavie), au cours d'une étude sur les Gentianées (Paris, thèse 1869), montre que certaines de ces plantes jouissent dans leur pays d'origine d'une grande réputation de fébrifuge. *Gentiana Tannati*, au Pérou, passe pour très célèbre comme succédané du quinquina ; les médecins anglais, dans l'Inde, se servent de même de *Ophelia Chirayta* ; *Erythraea Chilensis* ou *Cachalongua* porte au Pérou et au Chili le nom significatif d'Herbe à la pleurésie. BRANDZA porte le jugement suivant sur la gentiane, fort employée dans l'Europe orientale : « Comme fébrifuge, la racine de gentiane maniée d'une manière intelligente (10 à 20 gr.) est le meilleur antipériodique après le quinquina : elle réussit surtout contre les fièvres intermittentes, les fièvres quotidiennes du printemps, si l'on a soin de l'associer à quelque astringent tel que la racine de bistorte ou l'écorce de chêne en décoction ou en poudre. »

CAZIN soutient une opinion qu'il a contrôlée par l'expérience (1) :

« Je ne partage pas l'opinion de TROUSSEAU. Il est vrai que la gentiane ne jouit pas, comme le quinquina, d'une propriété antipériodique spéciale ; mais son action, comme celle de tous les toniques amers, n'en est pas moins efficace dans le traitement des fièvres intermittentes prolongées ; c'est un fébrifuge relatif, et qui trouve son application comme l'absinthe, la centauree chausse-trappe, etc...

(1) Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes. 1851-1876 ; 4^e édition, p. 476.

La racine de gentiane, mêlée à celle de bistorte, à l'écorce de chêne ou à celle d'aulne, à parties égales, soit en décoction, soit en poudre, agit plus efficacement que quand on l'administre seule. C'est une remarque faite par CULLEN et que j'ai été à même de vérifier. Je l'associe quelquefois à celle de saule dans les fièvres intermittentes accompagnées d'état cachectique. »

Enfin, tout près de nous, FONSSAGRIVES (1) se demande si la condamnation de TROUSSEAU n'est pas irrévocable et n'appelle pas de nouvelles recherches.

Il est impossible, quand on se reporte à tous les témoignages qui ont été produits en faveur des propriétés fébrifuges de la gentiane, à sa notoriété avant que le quinquina fût venu faire abusivement oublier tous les fébrifuges indigènes... de se soustraire à la pensée que l'oubli dans lequel est tombé ce médicament n'est pas justifié et qu'il y a lieu de lui restituer sa place parmi les fébrifuges.

FONSSAGRIVES prescrivait encore la gentiane aux paludéens français peu fortunés, pour qui la quinine est un médicament trop coûteux : il n'a pas eu lieu de le regretter.

De tous ces jugements se dégage l'impression que la gentiane a probablement des vertus antipériodiques réelles, tout au moins contre les fièvres palustres d'intensité moyenne. On ne s'en serait pas servi en France et ailleurs, pendant si longtemps, si elle avait toujours été inerte. Mais on manque d'expériences précises, de faits cliniques probants, pour affirmer ou pour nier qu'elle a une action directe, et non pas secondaire, contre les fièvres paludéennes. Au reste, quand bien même on admettrait le dire des anciens auteurs, on pourrait toujours mettre en doute le diagnostic de Paludisme que nous pouvons aujourd'hui affirmer par la constatation de l'Hématozoaire : qui sait, pourrait-on dire, si les cas heureux

(1) Dict. de DECHAMBRE, article Gentiane, 1881.

d'autrefois n'étaient pas de vulgaires embarras gastriques fébriles, de simples accès de fièvres passagers, de ceux qui, comme le dit TROUSSEAU, cèdent ordinairement sans le secours de la médecine?

Des recherches nouvelles présentaient donc quelque intérêt : on verra qu'elles m'ont conduit à reconnaître à la gentiane, et tout spécialement à la gentiopicroïne, des propriétés fébrifuges bien nettes. Comme elles ont été poursuivies sur un des points les plus impaludés de la Corse, je ferai précéder leur exposé d'un court aperçu sur le Paludisme tel qu'il règne sur la côte orientale de cette île.

CHAPITRE II

Le Paludisme dans la plaine d'Aleria

Le Paludisme n'est pas rare en Corse (1). Il se rencontre principalement sur le littoral est, à partir de Bastia jusqu'à Porto-Vecchio et Bonifacio. Quelques foyers existent aussi à l'ouest dans le voisinage d'Ajaccio, Calvi, Saint-Florent, dans des localités centrales comme Ponte Leccio, dans les différents points de la vallée du Golo et en général « dans la plupart des *fiuminali*, là où les rivières n'ayant plus une pente suffisante produisent des stagnations d'eau propices à la ponte et à la reproduction des moustiques » (D^r BATTESTI, Questionnaire sur le Paludisme, à l'usage des écoles primaires de la Corse. 1904).

Sur la côte orientale, la plaine d'Aleria jouit d'une réputation d'insalubrité notoire. Affectant la forme d'un croissant, elle est dominée à l'ouest par la chaîne centrale de l'île, dont les pentes abruptes font passer sans transition d'une zone maritime et chaude à un climat sec et tempéré. On peut la faire finir au sud vers Ghisonnaccia, au nord vers l'embou-

(1) Ne voulant pas faire une étude d'ensemble sur le Paludisme corse, je me borne à décrire l'endémie, telle que je l'ai vue à Aleria, à la fin de 1904. — Sur le Paludisme corse, lire, en particulier :

LAVERAN : Prophylaxie du Paludisme. 1903 (collection Léauté). Communications à l'Académie de Médecine, 24 déc. 1901, 7 octobre 1902, 26 mai 1903.

D^r F. BATTESTI : Ass. Fr. pour l'Avancement des Sciences. Congrès d'Ajaccio. 1901. — Anopheles et Paludisme. Bastia, 1903. — Comptes-rendus de la Ligue Corse contre le Paludisme. Bastia, 1902-1903-1904.

D^r PITTI FERRANDI : Thèse Paris, 1901.

D^r FERRANDI : Ass. Fr. pour l'Avancement des Sciences. Congrès d'Ajaccio, 1901.

chure de la Bravone. Elle a une vingtaine de kilomètres de long, six à huit dans sa plus grande largeur. Arrosée par le Tavignone et son affluent le Tagnone, elle est bordée du côté de la mer par une série de vastes étangs, plus ou moins profonds, qu'un étroit chenal fait ou non communiquer avec la Méditerranée : étangs de Terranzana, de Diane, del Sale, de Siglione, d'Urbino, de Ghisonnaccia. Dans la plaine même, le long du Tagnone, on rencontre quelques marécages, aux eaux croupissantes et sans écoulement : marais de Bataglia, de Mucchio Bianco, de Teppe-Rosse. Les habitations sont disséminées, groupées en tout petits hameaux, de communication souvent difficile les uns avec les autres.

La population s'adonne aux travaux des champs, à la culture de la vigne. Le terrain, très fertile, est capable de rapporter beaucoup, bien que, en général, les procédés de culture soient assez rudimentaires. L'homme, dans cette belle région, devrait donc être heureux. Mais pendant la saison chaude il doit payer tribut aux fièvres ; juillet, août, septembre sont les mois insalubres où sévit la malaria. Ce sont aussi les mois à moustiques : alors abondent *Culex* et *Anopheles* : ils s'élèvent des étangs côtiers, des eaux stagnantes de la plaine (1), rendant les nuits pénibles par leurs piqûres et propageant autour d'eux le paludisme.

Contre le mal, comment lutte-t-on, comment se protège-t-on ? L'insalubrité de la région provenant surtout de la présence des étangs côtiers, l'Etat en a entrepris le dessèchement : œuvre longue et coûteuse, qui n'avance que bien lentement ; à l'heure actuelle, les Ponts et Chaussées ont pourtant réussi à faire disparaître presque totalement le plus insalubre d'entre eux, l'étang del Sale. D'autre part, la mise en

(1) Qui es-tu ? demande l'homme à la fièvre, dans une sorte de chanson dialoguée que l'on dit à Aleria. — Je suis la Fièvre d'Aleria et je viens du Tagnone.

valeur de terrains autrefois abandonnés, et actuellement cultivés par les habitants, a contribué à faire diminuer quelque peu une maladie qui, au dire de tous, était, il y a peu d'années encore, plus fréquente qu'aujourd'hui. (Le marais de Teppe Rosse a ainsi été asséché en 1904.)

Groupant autour de lui quelques Corses de bonne volonté, le Dr F. BATTESTI a fondé à Bastia la Ligue Corse contre le Paludisme (23 mars 1902) : ligue dont la jeune activité a déjà fait beaucoup pour la prophylaxie de la maladie, qui seule a pu secouer de leur torpeur les Corses et les pouvoirs publics, et dont on ne saurait trop louer la science et le dévouement du distingué promoteur. Ainsi le Dr BATTESTI a fait adopter par la compagnie des chemins de fer départementaux la protection des gares, haltes, maisons d'employés, au moyen de panneaux de toile métallique appliqués à toutes les ouvertures des pièces habitées. La même compagnie distribue gratuitement et abondamment de la quinine à son personnel, lui en recommandant de plus l'emploi préventif : des wagons-citernes amènent l'eau de Corte aux stations insalubres. Le domaine national de Casabianda a de même protégé ses bâtiments et les habitations de ses ouvriers agricoles (1902) : il avait, deux ans avant, fait venir à grands frais l'eau pure de la montagne, et l'ensemble de ces deux mesures a fait diminuer dans des proportions considérables la morbidité palustre qui, avant 1900, y était effrayante. Un grand propriétaire de la plaine, le regretté Dr MICHON, distribuait préventivement de la quinine à ses ouvriers et les sauvegardait ainsi pendant la saison des moissons et des vendanges : son successeur a suivi cet exemple.

Malheureusement, il faut bien le reconnaître, la plus grande partie de la population rurale se montre d'une belle insouciance devant les progrès de la médecine et de l'hygiène. L'heure n'a pas encore sonné où chacun se protégeant soi-

même protégera, par le fait même, la communauté. M. BATTISTI, comprenant que c'est en s'adressant aux générations nouvelles qu'on parviendra peut-être à secouer la routine, fait depuis la rentrée scolaire de 1904 distribuer dans les écoles une sorte de petit catéchisme antimalarique et il est probable que, dans quelques années, la population, voyant enfin d'où vient le mal, saura lutter contre lui.

Sur les conseils du Dr BATTISTI, je suis allé m'installer à Aleria même, du 24 septembre au 30 octobre. On me permettra de parler ici plus spécialement de ce petit pays et de ses environs immédiats.

Le petit bourg d'Aleria — le Fort, comme on l'appelle couramment — occupe une minime partie du vaste emplacement que couvrait autrefois la ville d'Aleria, la métropole de la Corse sous les Romains. Situé sur une colline haute de 40 mètres, il domine une grande partie de la plaine à laquelle il a donné son nom. Cette position élevée le fait bénéficier de conditions climatériques particulières : balayé par la brise, il offre, pendant la saison chaude, un habitat relativement peu favorable aux moustiques, qui, on le sait, recherchent de préférence les endroits bas et abrités du vent. Dans son voisinage immédiat il n'y a pas d'eau stagnante, pas d'arbres ou de broussailles où ces culicides puissent pondre, éclore et s'abriter. Quelques habitants vont à 1500 mètres de là s'approvisionner d'eau pure au domaine de Casabianda, et attribuent à cette précaution leur bon état sanitaire. L'usage des moustiquaires, pendant la saison chaude, y est assez répandu. Enfin la population, pendant les mois les plus insalubres, abandonne le pays et va à la montagne : c'est l'*émigration*, la mesure de prophylaxie la meilleure et la plus sûre contre l'infection palustre. Le pays, qui pendant la saison froide comprend 150 à 200 habitants, n'en compte

plus guère qu'une quarantaine pendant août et septembre, la rentrée ne commençant guère que dans les premiers jours d'octobre. Du 1^{er} juin au 1^{er} novembre, instituteur, curé, receveuse des postes ont quitté Aleria : le bureau de poste est fermé pendant cinq mois, et des deux facteurs chacun ne reste que quinze jours dans la commune, l'autre remon-
tant, pendant ce temps, à Bastia. La brigade de gendarmerie, durant deux à trois mois, va aussi dans la montagne, à Tallone, ne descendant dans la plaine que pour les besoins du service. De l'ensemble de ces conditions climatériques et sociales, il résulte que le paludisme n'est pas aussi fréquent au Fort même d'Aleria qu'on serait tenté de le croire lorsque, dans le reste de la Corse, on entend parler de la région.

Bien différente, au contraire, est la situation sanitaire de Cateraggio, hameau de 200 habitants environ situé à 1500 mètres au nord d'Aleria, et où j'ai recueilli les observations que j'ai relatées plus loin. Cateraggio est bâti sur la rive gauche du Tavignano, sur le bord même de la rivière. La population y est pauvre, se nourrissant mal, se logeant plus mal encore. Pendant l'été les moustiques sont légion : l'usage des moustiquaires est très peu répandu (il n'y en a certainement pas une dizaine en tout dans le hameau) : nombreuses sont les fenêtres où manquent des carreaux — on est pauvre et le vitrier ne passe qu'une fois l'an — et par là *Culex* et *Anopheles* circulent librement. L'eau que l'on boit est celle que l'on puise à même au Tavignano, dans laquelle on lave le linge et on fait boire les bestiaux : on ne la filtre pas, on ne la fait pas bouillir, on ne la laisse même pas déposer quand elle est trouble. Aussi les gastro-entérites, les embarras gastriques fébriles sont-ils fréquents : j'en ai vu qui m'ont fait craindre au début la fièvre typhoïde ; cette dernière maladie a du reste fait à plusieurs reprises des ravages à Cateraggio.

Ajoutons que la population émigre peu : trop nécessiteuse, elle n'a pas dans la montagne de terres qu'elle aille surveiller et cultiver pendant l'été : les « émigrants », qui sont la majorité à Aleria, sont ici la minorité. On voit facilement que dans ce pauvre pays le paludisme trouve un terrain admirablement préparé pour son éclosion. La plupart des habitants ont eu les fièvres à de fréquentes reprises : ils les auront pendant de longues années encore.

Dans les petits hameaux voisins — Calviani, Rottani, San Giuliano — on rencontre aussi les fièvres. Elles sont devenues très rares, on l'a vu, au domaine de Casabianda.

Les moustiques de la région appartiennent, en grande majorité, au genre *Anopheles*. C'est ainsi que, dans les derniers jours d'octobre, l'examen d'un lot de huit insectes recueillis en quelques minutes dans une écurie d'Aleria me montrait huit *Anopheles* ; un autre lot de 10 moustiques récoltés à la même époque sur les vitres de ma chambre, au coucher du soleil, comprenait 8 *Anopheles* contre 2 *Culex* (1). Je n'ai jamais rencontré d'autre espèce que l'*Anopheles maculipennis*.

Les formes d'invasion du paludisme éclatent surtout de juillet à octobre. Il est à remarquer que souvent on le voit apparaître chez des individus qui ont quitté la plaine et sont à la montagne depuis quelques jours. Arrivant dans un climat d'altitude, ayant à leur disposition de l'eau fraîche en abondance, ils se refroidissent facilement, font des imprudences hygiéniques, et voient brusquement éclore chez eux une infection dont ils portaient le germe latent depuis quelque temps déjà peut-être.

Comme toujours, les enfants fournissent une grande morbidité palustre. Les deux seuls cas de paludisme récent que

(1) Sur ces 16 *Anopheles* il n'y avait pas un seul mâle. On sait que la femelle, seule, se nourrit de sang : c'est donc elle qu'on devra surtout trouver dans les habitations.

j'aie vus au fort d'Aleria ont été observés chez deux enfants âgés de moins de 4 ans; à Casabianda, deux cas aussi chez un enfant de 18^e mois, chez une fillette de 3 ans 1/2 (je n'ai pas, au domaine, rencontré un seul cas chez l'adulte) : à Cateraggio, quatre cas récents chez des enfants âgés de 9 mois à 6 ans : un cas à la gare d'Aleria chez un bébé de huit mois : un autre à San Giuliano sur un garçon de 12 ans. Tous réagissent violemment : la rate atteint vite de grandes proportions, l'anémie est rapide si un traitement énergique n'intervient pas à temps.

La femme de son côté est aussi facilement atteinte. Finesse de la peau, résistance organique moindre que chez l'homme, fatigues de toutes sortes dans un pays où elle travaille à l'égal de l'ouvrier des champs sont des causes qui peuvent expliquer pourquoi elle fournit un fort contingent au paludisme. Il m'a semblé aussi que les névroses se rencontraient chez elle plus souvent qu'on n'a l'habitude de les rencontrer chez des campagnardes; faut-il voir là un stigmate paludéen?

Quant à l'homme, s'il fournit une moindre part à la morbidité palustre, il est néanmoins assez fréquemment touché : bien peu d'habitants d'Aleria et de Cateraggio n'ont pas dans leur passé pathologique de fièvres à enregistrer. L'absinthe, hélas ! est chez beaucoup une cause de moindre résistance : on fait de cette funeste boisson, sur ce petit coin de Corse, un usage contre lequel on ne saurait trop s'élever. N'ai-je pas rencontré un cultivateur qui m'avouait prendre par jour douze à quatorze verres de cette maudite liqueur ! Aussi, devant des cas d'insuffisance hépatique, accompagnés de rate perceptible, avec état général mauvais, accès de fièvre passagers, plus ou moins espacés, avec tendance à la cachexie, parfois aux hémorragies et à l'ascite, est-il difficile de démêler la part qui revient à l'altération lente du foie par l'alcool et celle qui revient à un paludisme chronique, déjà

vieux, et toujours mal soigné, comme c'est la règle dans ces pauvres pays.

Il faut signaler qu'à côté de ces cas morbides il y a dans le pays des individus qui semblent réfractaires au paludisme. J'ai trouvé quelques habitants qui n'avaient jamais contracté les fièvres, grâce peut-être à une émigration régulière, une hygiène relativement bonne, quelques précautions prophylactiques : rien d'étonnant chez ceux-là. Mais j'en ai vu quelques autres, rares il est vrai, qui, en dépit de toutes les imprudences, malgré un séjour continu sous ce ciel inclément, n'ont jamais eu un accès de fièvre. Il y a même un individu à Casabianda qui en pleine saison épidémique couche à la belle étoile malgré *Culex* et *Anopheles* et qui en est encore à ignorer ce que c'est que la fièvre.

On rencontre, dans la plaine d'Aleria, des fièvres quotidiennes, tierces, quartes, subcontinues, continues... telles que les décrivent les auteurs. Les accès pernicieux proprement dits, bien qu'assez rares, n'y sont pas inconnus, et on m'a cité quelques cas de malheureux paludiques enlevés en 48 heures par des symptômes aigus que les habitants semblaient à juste titre rattacher à la malaria. Pour ma part, pendant cinq semaines de séjour, j'eus l'occasion (5 et 6 octobre) de voir deux cas assez graves, justiciables d'une médication énergique et rapide : pour l'un, il s'agissait d'une jeune fille de 22 ans, avec phénomènes algides ; pour l'autre, d'un garçon de 20 ans 1/2, avec début apoplectiforme et vomissements bilieux (1). La quinine en vint du reste assez facile-

(1) Voici, en quelques mots, l'histoire de ce petit malade : je ne la rapporte que pour montrer l'utilité du microscope, si l'on veut un diagnostic précoce.

André P..., 2 ans 1/2, habite Aleria depuis juillet 1903 ; n'a pas émigré en 1904. Bel enfant, très vigoureux, toujours bien portant.

Le 5 octobre, il joue en plein soleil, à 1 heure de l'après-midi, tête nue. Brusquement il rentre à la maison disant : j'ai mal à la tête. Il devient rouge, violacé, pousse un cri et tombe : le corps est agité de convulsions. Je le vois presque aussitôt, les mouvements convulsifs, violents, durent quelques minu-

ment à bout. Quant à la véritable cachexie paludéenne, je n'en ai pas rencontré beaucoup : un cas à Cateraggio (obs. III). deux autres à quelques kilomètres plus loin, chez des hommes de 38 à 40 ans (Piedrone et halte du Tavignano). Le paludisme, sur ce coin de terre corse, n'est probablement pas assez violent pour amener une déchéance profonde et irréparable de l'organisme. Il est vrai (Dr PITTÌ FERRANDI, thèse, p. 45) que la durée moyenne de la vie, dans la région d'Aléria, est de 23 ans 6 mois !

Comment, lorsqu'ils ont été infectés par l'hématozoaire, les habitants se soignent-ils ? Fait qui semble paradoxal : ils ne se soignent pas ou se soignent fort mal. Beaucoup s'en remettent au temps seul comme agent thérapeutique, et si quelques fièvres bénignes ont pu passer toutes seules en quelques jours, le plus grand nombre de ces indifférents voit la fièvre traîner un an, plusieurs années même, tenace, sans tendance à la guérison naturelle. D'autres prennent de la quinine : mais elle ne leur fait pas tout le bien qu'elle devrait

tes, après quoi l'enfant est pris de vomissements bilieux, très abondants. T. 40° 1 (pli de l'aîne). Le petit P..., qui n'a pas repris connaissance, tombe bientôt dans un profond sommeil, d'abord stertoreux, et qui devient lentement un peu plus paisible. La cyanose est intense, les conjonctives sont injectées de sang. Devant ces accidents brusques, quel diagnostic poser ? Insolation, paludisme aigu, ou faut-il écouter les parents qui supposent que « ce sont les vers » ? Deux lames de sang sont prélevées à 1 heure et quart, colorées : j'y trouve des corps intraglobulaires, pigmentés, très beaux : c'est donc là un accès franc de paludisme.

Suite sans grand intérêt. L'accès finit vers cinq heures, quoique la fièvre reprenne encore dans la nuit. Il devait recommencer le lendemain, mais bien moins intense : l'enfant n'avait pu garder toute la quinine que je lui avais donnée le matin. Le diagnostic se trouvait, s'il en était encore besoin, confirmé. Ultérieurement, traitement méthodique à la quinine. A partir de la 2^e semaine, on a employé l'aristochine (éther carbonique de quinine) aux doses de 50 centigr : en raison de son manque absolu d'amertume, elle est prise sans difficulté par le petit malade. J'avais pu apprécier ce médicament, chez une petite paludique, dans le service de mon maître, M^r le Dr Comby (*) — Guérison normale malgré une rechute le 11 octobre.

(*) Soc. méd. des hôpitaux, 23 décembre 1904.

faire. En effet, voici comment les choses se passent dans la plupart des cas. Le malade, voyant que sa fièvre ne s'en va pas toute seule, se procure, selon ses ressources, un flacon de 5, 10 ou 15 grammes de quinine (sulfate ou chlorhydrate) : de temps en temps, il en prend une pincée, sans mesure, croyant en avaler beaucoup, alors, comme j'ai pu m'en assurer moi-même, qu'il n'en prend jamais plus de 40 à 50 centigrammes, au maximum : les sels de quinine, très légers, pèsent peu sous un grand volume. De plus, aucune règle dans la prise du médicament : quand un accès a été coupé, il est rare que l'on continue le traitement et on attend presque toujours le retour du suivant pour prendre une nouvelle pincée de la drogue. De la sorte, le flacon de quinine dure des mois et la fièvre ne passe pas. Il faudrait, comme le tente la Ligue, persuader aux habitants de ces malheureuses régions que la quinine doit être prise à doses déterminées et selon un mode déterminé : tant que ces notions qui paraissent si simples n'auront pas pénétré dans la masse de la population, il est à craindre que le mal soit long à être guéri et enrayé.

Comment expliquer cette thérapeutique rudimentaire et si peu efficace ? Il y a d'abord l'apathie, l'insouciance, le fatalisme que professent la plupart des habitants de la plaine devant le fléau. Il y a eu aussi jusqu'à présent le manque de direction médicale : songeons que les médecins de Bastia sont à 75 kilomètres d'Aleria, ceux de Corte à 60 ; le paysan abandonné à lui-même est un peu excusable de se soigner si mal. La Ligue du Dr BATTISTI a déjà rendu bien des services autour d'elle ; mais elle est toute jeune encore, elle ne peut émouvoir qu'à la longue des populations un peu frustes, et il ne faut pas compter voir appliquer du jour au lendemain, par des intelligences routinières, les sages conseils qu'elle donne au point de vue de la prophylaxie et du traitement.

Devant des succès dus bien souvent à leur propre faute et attribués par eux à la quinine elle-même, les habitants de la plaine ne sont pas aussi enthousiastes du précieux alcaloïde qu'on serait tenté de se l'imaginer. Ils l'accusent de plus d'un certain nombre de méfaits : elle donne « le gros ventre » aux enfants et même aux adultes, elle affaiblit, elle prédispose aux hémorragies — toutes choses qui sont l'effet de la maladie et non du remède. Rien d'étonnant donc qu'ils aient eu ou aient encore recours à des plantes indigènes : gentiane (surtout vers Ghisonnaccia), petite centaurée (vers Alistro), absinthe maritime (surtout à Aleria). Et, il faut le reconnaître, ils arrivent avec ces « simples » à couper souvent leurs accès, parfois à les faire disparaître.

Néanmoins ces vieux moyens thérapeutiques tendent de plus en plus à tomber en désuétude et le temps n'est pas loin où la quinine, bien maniée, sera seule employée par les paludéens dans la plaine d'Aleria.

CHAPITRE III

Emploi de la gentiane, en Corse, dans le traitement des fièvres paludéennes.

La gentiane est, sur le littoral oriental de la Corse, un remède assez employé pour combattre les fièvres paludéennes. Elle était autrefois plus en usage qu'aujourd'hui, la quinine étant actuellement employée par la plus grande partie de la population. Si ce vieux fébrifuge indigène n'a pas encore été entièrement supplanté par le quinquina et son alcaloïde, cela tient probablement aux causes suivantes. La quinine, employée la plupart du temps à doses trop faibles et sans périodicité, ne guérit pas toujours, il s'en faut, les diverses manifestations du paludisme et il est bien naturel que le Corse s'adresse à un agent thérapeutique que ses pères ont employé si longtemps à l'exclusion de tout autre. D'autre part la quinine il y a peu de temps encore coûtait fort cher : on m'a cité certains endroits où elle revient à 80 centimes le gramme : c'est là un prix élevé pour une clientèle pauvre, souvent misérable : la gentiane, au contraire, ne coûte rien, on n'a qu'à prendre la peine de l'arracher dans des montagnes où elle abonde. Néanmoins cette considération de prix de revient est en train de disparaître : la ligue du Dr BATTISTI vend à ses adhérents 15 centimes le gramme de sulfate de quinine. C'est là une mesure dont on ne saurait trop louer les organisateurs de cette ligue et qui met à la portée de toutes les bourses ce médicament si précieux.

C'est plus particulièrement dans la montagne ou à son voisinage immédiat que les fiévreux usent encore de la racine de

gentiane : à Aleria même, en plaine, on s'en sert peu, alors que je l'ai trouvée en honneur à Ghisonnaccia, qui est tout au pied de la chaîne centrale. Lorsqu'elles redescendent dans la plaine, à la fin de « l'émigration », quelques familles rapportent leur petite provision pour l'hiver.

La gentiane est employée fraîche ou sèche. Les habitants s'accordent à dire que les racines fraîches sont plus actives que les autres. Quand ils les font sécher, ils ne les rassemblent pas en gros tas, comme cela se fait sur le continent, mais ils les étalent sur une large surface, évitant ainsi, sans le savoir, les phénomènes de fermentation et la destruction rapide des glucosides.

Les quantités employées pour couper un accès sont assez variables, selon chaque malade, ainsi que la façon d'obtenir la boisson médicamenteuse. Ordinairement on prend quatre à six racines de la grosseur du doigt (60 à 90 gr. de gentiane fraîche), on les découpe en petits morceaux, et le soir on les met infuser dans un demi-litre d'eau environ : le lendemain matin on avale le liquide ainsi obtenu. La proportion de gentiane est plus forte ou plus faible; l'infusion peut être remplacée par une macération; la quantité d'eau qui dissoudra les principes actifs est souvent de 200 cc. seulement (un grand verre); certains ramènent par évaporation le demi-litre d'infusion à une quantité moindre; d'autres emploient du vin blanc et non de l'eau; bref il y a là des variantes individuelles et pas de règle fixe. La médication est toujours répétée plusieurs jours de suite, plus ou moins longtemps suivant les effets obtenus, et suivant l'accoutumance plus ou moins grande du malade à l'amertume de la drogue.

Quels sont les résultats amenés par un semblable traitement? Certes, tous les accès ne sont pas toujours coupés instantanément, les accès ultérieurs reviennent parfois, surtout quand le traitement n'a pas duré assez longtemps : il y a

aussi des malades qui n'en ont retiré aucun bénéfice et la population corse ne considère pas la gentiane comme le remède infailible capable de faire rejeter quinine et quinquina. Mais à côté d'échecs il y a des succès réels, nombreux, dont témoignent les anciens malades et que reconnaissent les médecins corses eux-mêmes. Le Dr BATTESTI, à qui, au mois de juin 1904, je demandais conseil pour mes recherches ultérieures, me répondait : « On fait souvent usage en Corse de la gentiane, sous forme de décocté, pour combattre la fièvre paludéenne : je sais qu'elle réussit à *enrayer* les accès, mais j'ignore si elle les *guérit*, par le motif que cette plante étant presque toujours employée sans aucune méthode ni prescription il ne m'a jamais été donné d'en suivre les effets curatifs à longue échéance. Il y a là certainement matière à recherches intéressantes au point de vue scientifique... »

Avant de relater mes essais thérapeutiques faits à Aleria avec les glucosides de la gentiane, je rapporte, à titre documentaire, quelques cas de guérison dont je tiens le récit des anciens malades eux-mêmes.

I. — M. R... (Vincent), à Aleria, 36 ans.

Né à Aleria, y a toujours habité. Fait chaque année une courte émigration.

En juillet 1887, va à la montagne : dès son arrivée, il est pris de fièvre revenant chaque jour à la même heure. Les trois premiers jours, prend un peu de quinine, mais sans résultat. Au 20^e jour, il commence à se traiter à la gentiane : des racines fraîches, une à deux poignées, sont mises à infuser dans un litre d'eau, et chaque matin il prend un grand verre de cette liqueur. La médication est poursuivie pendant six jours. La fièvre a cessé dès le premier jour : elle devait reprendre au retour à Aleria, vers le 20 octobre, affectant le type quarte, et durer jusqu'en mars 1888.

II. — M^{lle} C... (Suzanne), à Aleria, 50 ans.

En mai 1874, à Aleria, contracte les fièvres : accès quotidiens, pendant deux mois. Une émigration à Corte ne fait pas disparaître la fièvre qui ultérieurement affecte les types tierce, puis quarte. Elle

dure toute l'année 1874 et se prolonge l'année suivante. Quinine et purgatifs sont sans résultats. Au début d'octobre 1875, l'état de la malade était très mauvais : grand amaigrissement, grosse rate, faiblesse extrême, toujours la fièvre. M^{lle} Cas... prend alors de la gentiane, 4 à 5 racines chaque jour, en infusion dans l'eau, et prolonge son traitement pendant deux mois. Le succès fut rapide. Un accès revint 10 jours après le début du traitement : 15 ou 20 jours après, encore un accès et ce fut tout. Après les deux mois de traitement quotidien la guérison était définitive.

III. — M. P... (Micheli), à Ghisonnaccia, 64 ans.

Il y a 20 ans, il a eu les fièvres en septembre ; quotidiennes, elles ont duré un mois. Au bout de ce temps, ne s'étant pas soigné à la quinine, il prit de la gentiane fraîche, 4 à 5 racines en infusion, quotidiennement, et prolongea la médication 20 jours de suite. La fièvre fut coupée au bout de trois jours : la guérison ultérieure fut totale.

IV. — M. P... (Jacques), à Ghisonnaccia, 22 ans.

Début des fièvres en août 1902 : elles sont quotidiennes. Un peu de quinine, irrégulièrement, qui supprime quelques accès. La fièvre, en octobre, prend franchement le type tierce. Le malade prend alors de la gentiane, 3 à 4 racines chaque jour, infusées dans de l'eau ou dans du vin. Encore 2 ou 3 accès, puis la fièvre cesse. Le traitement est continué pendant trois semaines environ. La guérison a été complète.

V. — M. R... (François), à Ghisonnaccia, 25 ans.

Prend les fièvres en octobre 1900. Pendant un mois et demi environ elles sont quotidiennes, puis elles affectent le type tierce. De temps en temps, le malade prend de la quinine, irrégulièrement, sans résultats. En mai 1901, la fièvre dure encore : le sujet a abandonné la quinine depuis un ou deux mois. Il s'adresse alors à la gentiane : pendant cinq jours de suite il en prend chaque matin une macération (3 à 4 racines dans un demi-litre d'eau) préparée de la veille. Les accès ont cessé dès le premier jour et n'ont pas reparu.

En août 1904, nouvelle attaque de paludisme, à type quotidien. Au second accès, 50 centigrammes de quinine sont pris sans résultat : la fièvre revient à heure fixe pendant 5 jours. Le 6^e jour, au matin, le malade prend trois racines de gentiane dans du rhum : il n'a pas d'accès. Le 7^e et le 8^e jour, même traitement et même résultat heureux. R... part à la montagne et n'a pas de rechute.

VI. — M. P... (Paul), à Ghisonnaccia, 43 ans.

Bien qu'habitant Ghisonnaccia depuis son enfance, il ne contracte les fièvres pour la première fois qu'au milieu de septembre 1904. L'accès revient tous les jours, régulièrement, à 2 heures de l'après-midi, obligeant le malade à prendre le lit.

Au bout de 20 jours — 4 octobre — P... prend chaque matin une macération de gentiane, obtenue en faisant infuser 3 ou 4 morceaux de racine dans un grand verre d'eau. Le traitement est prolongé pendant huit jours consécutifs. La fièvre a cessé au second jour de la médication. Guérison maintenue (24 octobre).

A Ghisonnaccia, j'ai rencontré deux malades chez qui la gentiane ne donnait pas de résultat : une jeune fille de 26 ans, paludéenne de deux ans, qui a essayé cette année de guérir ses fièvres en prenant chaque matin, pendant une dizaine de jours, un verre à madère d'une préparation obtenue en faisant macérer trois à quatre racines dans un demi-litre de vin blanc ; un enfant de 5 ans, paludique depuis octobre 1903, cachectisé, à fièvre sans type bien déterminé, soigné très irrégulièrement à la quinine et à qui chaque jour on donnait alors un petit verre de vin de gentiane préparé comme le précédent. Il est à peine besoin de faire remarquer la faiblesse de ces doses médicamenteuses.

Pendant mon court séjour à Ghisonnaccia (24-25 octobre), on m'a parlé de quelques individus chez qui la gentiane avait donné de bons résultats dans le traitement de leur paludisme : ils étaient encore dispersés dans les hameaux de la montagne, « en émigration », je n'ai donc pu avoir sur eux de renseignements précis.

Signalons enfin que quelques habitants chiquent continuellement la gentiane, à titre prophylactique et eupeptique (M. A... et C... à Aleria) ; ils s'en trouvent bien, et depuis qu'ils ont pris cette habitude ils n'ont pas contracté les fièvres.

CHAPITRE IV

De la gentiopicroine dans le traitement du Paludisme.

On lira plus bas les observations de huit malades, habitant tous Cateraggio, et traités à la gentiopicroine. J'aurais voulu en soigner ainsi un plus grand nombre, mais je ne l'ai pu pour les raisons suivantes. Les cas de paludisme ont été peu nombreux en 1904 : l'année exceptionnellement sèche, — il n'avait pas plu depuis 3 mois et demi, à Aleria, à la date du 22 septembre, — a été peu favorable à la reproduction des moustiques, les fondrières et flaques d'eau de la plaine étant presque toutes desséchées. Désirant suivre de très près mes paludiques, que je voyais plusieurs fois par jour, je ne pouvais à mon grand regret traiter ceux qui étaient trop éloignés d'Aleria, où je résidais (d'autant plus que, dans cette région, les chemins laissent souvent à désirer). Les jeunes enfants m'auraient certainement fourni un nombre important d'observations : mais les glucosides de la gentiane sont doués d'une telle amertume, si difficile à masquer, que j'ai dû renoncer à les faire avaler à mes petits malades : quiconque sait les ruses que l'on doit déployer pour faire accepter de la quinine à l'enfant comprendra pourquoi je ne pouvais songer à un traitement méthodique, chez eux, par la gentiopicroine.

J'ai traité par la gentiane tout paludique qui s'est présenté à moi avec des accès francs et bien caractérisés. J'ai

écarté quiconque me disait n'avoir la fièvre que de temps en temps et chez qui je ne l'ai pas constatée moi-même : il n'est pas rare de rencontrer de vieux paludiques qui, à dates plus ou moins éloignées, ont un accès fébrile irrégulier, mais dont on ne peut toujours vérifier l'existence et constater la nature. Il faut du reste ne pas se laisser entraîner par le dire des malades : j'ai vu désigner par eux sous le même nom de « freba » paludisme vrai, migraine, coqueluche, gastro-entérite, pneumonie et même attaque d'épilepsie ; une femme enceinte de quelques mois ne mettait-elle pas sur le compte des « fièvres » certains phénomènes d'origine toute autre, et ne voulait-elle pas, instamment, se faire soigner comme une paludique ? J'ai encore écarté les quelques malades qui, à mon arrivée à Aleria, se traitaient, tant bien que mal, à la quinine : les résultats obtenus, s'ils avaient été bons, n'auraient pas manqué d'être attribués à cet alcaloïde et non à la gentiane. Pour une cause facile à comprendre, j'ai, le jour de mon arrivée, employé la quinine chez un garçon de 15 ans que je trouvais en plein accès et qui ne s'était pas encore soigné. Enfin je ne me suis pas cru le droit de traiter par un produit qui n'avait pas encore fait ses preuves un cas de paludisme aigu avec accès algide, et un autre compliqué de tuberculose pulmonaire (à la fin de la 1^{re} période), chez deux jeunes filles de 20 à 22 ans. Pour toutes ces raisons, on voit que le nombre des sujets à qui je donnai de la gentiopicroïne ne devait être qu'assez restreint.

Chez tous, l'examen complet du sang a été pratiqué : la constatation de l'hématozoaire était de la plus haute importance au point de vue du diagnostic. Les colorations ont été faites à l'éosine et au bleu de méthylène (LAVERAN, *Traité du Paludisme*, 1898, p. 99) : quelques-uns aussi au bleu Borrel (LAVERAN, *Soc. Biologie*, 9 juin 1900) (1). Pour les dosages

(1) On ne saurait trop suivre à la lettre les indications données par LAVERAN

d'hémoglobine on a employé l'hémocolorimètre de Malassez (chaque chiffre donné est la moyenne de 10 lectures successives) : les numérations de globules ont été effectuées avec l'appareil du même auteur (et sérum de Hayem).

On me reprochera peut-être d'avoir pratiqué des examens de sang, chez le même malade, à intervalles trop peu rapprochés : on se rappellera que je n'étais pas dans un hôpital, où l'on peut répéter ces examens aussi souvent que l'on veut. Au reste, les remarquables travaux du D^r BILLET ont éclairé dans tous ses détails l'hématologie du paludisme, et il reste peu de chose à glaner, au point de vue hématologique, après les belles recherches de cet auteur (1). On me reprochera peut-être aussi d'avoir enregistré quelques accès de fièvre dont je n'ai pas mesuré le degré : ce sont ceux qui sont reproduits en pointillé sur les tracés : je ne pouvais être heure par heure auprès de mes malades — surtout de nuit (2) — et j'ai dû reproduire fidèlement leurs dires (3). Et si l'on prend en considération mon ignorance absolue d'un dialecte que beaucoup de Corses emploient encore à l'exclusion de la langue française, le temps que je ne pouvais refuser à donner autour de moi au soin des maladies courantes, on excusera les lacunes d'une pareille étude.

Les malades suivis ont été traités à la gentiopicroïne, à l'exclusion de tout autre remède : je n'ai été entraîné à lais-

pour la préparation du bleu Borrel. On s'expose à des mécomptes si on n'emploie pas le « bleu de méthylène médicamenteux de Höchst ».

(1) BILLET, XIII^e Congrès international de médecine de Paris, 1^{er} août 1900 (section de médecine et chirurgie militaires) — et Bull. médical de l'Algérie, 1901. — BEZANÇON ET M. LABBÉ, Traité d'Hématologie. — On sait que le paludisme amène la destruction des hématies, et au point de vue leucocytaire, hypoglobulose avec mononucléose : la lymphocytose est toujours très marquée.

(2) On sait qu'ordinairement les accès de fièvre paludéenne ont lieu dans la matinée. Mais en Corse ils commencent assez fréquemment dans la soirée : le fait a été signalé de longue date par les médecins de l'île.

(3) Les températures sont toutes des températures sublinguales (thermomètres contrôlés). Elles reproduisent fidèlement les températures axillaires, et elles étaient les plus faciles à prendre dans les conditions où je me trouvais.

ser prendre un peu de fer que dans un seul cas. La gentiopicrine était donnée en cachets de 50 centigrammes : on employait aussi un sirop préparé avec un extrait titré de gentiane, dont chaque cuillerée à soupe représentait 2 gr. 50 extrait alcoolique — soit 0 gr. 50 de glucosides bruts ou 0 gr. 25 de gentiopicrine cristallisée.

J'ajouterai que, pendant mon séjour en Corse, je n'ai pas pris de quinine à titre prophylactique, mais chaque matin 0 gr. 50 de gentiopicrine : bien que cela ne prouve peut-être pas grand'chose, je n'ai pas contracté les fièvres.

OBSERVATION I

Angèle C..., 16 ans.

Actuellement à Cateraggio. Petite, vigoureuse, toujours bien portante. Elle contracte les fièvres cette année, pour la première fois de sa vie, dans des circonstances qui permettent de délimiter assez facilement leur temps d'incubation.

M^{lle} C... habitait Corte depuis environ 10 ans. Cette dernière ville, située en pleine montagne et arrosée par le Tavignano, est très salubre : on n'y trouve pas de paludisme, ainsi que me l'a dit depuis le docteur BATTISTI. Tout au plus a-t-il pu y avoir quelques cas isolés, chez des employés de chemin de fer, provenant de pays à malaria et qui en revenaient infectés. Les Anopheles n'ont jamais été signalés à Corte. M^{lle} C..., du reste, habitait loin de la gare et du Tavignano, dans les quartiers hauts de la ville.

Le 1^{er} septembre elle quitte Corte et arrive à Cateraggio, chez sa mère, dont la maison est située sur le bord du Tavignano, au ras du sol, et qui abrite naturellement de nombreux Anophèles. Comme chez presque tous les habitants, il n'y a pas de moustiquaire. Le 10 septembre, au soir, la jeune fille, en revenant de laver à la rivière, est prise de frisson : une forte fièvre succède. C'est l'invasion du paludisme. La période d'incubation, dans ce cas, ne se trouve pas supérieure à neuf jours ; les auteurs, de leur côté, s'accordent à attribuer aux fièvres palustres une incubation minima de six jours. (LAVERAN. Traité du Paludisme, p. 140.)

A partir du 10 septembre, les accès reviennent régulièrement chaque soir, vers huit heures, durant toute la nuit et se prolongeant jusqu'au matin : la fièvre ne cesse que vers huit heures. Le stade de sueur n'a été bien marqué que pendant les premiers jours, il n'y a plus guère maintenant que de la moiteur. Le sommeil est mauvais, la malade est très fatiguée par les insomnies; la peau est terreuse, le teint bistré; l'appétit, néanmoins, est encore assez bon.

Les 13 et 14 septembre, M^{lle} C... a pris chaque jour 50 centigrammes chlorhydrate de quinine : ces deux jours-là, la fièvre a été coupée, mais elle a recommencé le 17, la malade ne se soignant plus. Le 20, M^{lle} C... a pris encore un peu de quinine, sans savoir combien — peu, naturellement; l'accès, ce soir-là, est revenu comme à l'ordinaire. Depuis lors, aucun traitement.

30 septembre. — Je vois la malade pour la première fois le matin à 9 h. 1/2. T = 38°4 (fig. 2). Elle est abattue, après une nuit mauvaise. Examen du sang : quelques croissants, très beaux, pas très nombreux : il y a aussi quelques corps extraglobulaires, pas de corps intraglobulaires. La formule leucocytaire est celle d'une paludique :

Polynucléaires.....	35	
Mononucléaires	} 65	
Lymphocytes..... 47		
Moyens et gros..... 18		

Sur 100 leucocytes, pas un seul éosinophile.

A 5 h. du soir, T = 37°5. Je fais prendre deux cachets de 50 centigr., l'un à 5 h., l'autre à 6 h., et recommande à ma petite malade de prendre sa température en se couchant, ce qu'elle ne fait pas, du reste.

1^{er} octobre. — La nuit s'est passée sans fièvre, le sommeil a été excellent. A 9 du matin, T = 36°5. Je fais prendre un cachet de 0 gr. 50 de gentiopirine.

A 2 h., T = 37°4. A 5 h. soir, T = 37°1. Un cachet de 0 gr. 50 à 4 h. 1/2, un autre à 5 h. 1/2. Comme l'effet purgatif du glucoside s'est montré dès le matin, je fais prendre 1 gr. de sous-nitrate de bismuth avec chaque cachet.

Globules rouges.....	4.140.000
Globules blancs.....	7.000
Hémoglobine.....	10,2 0/0

2 octobre. — Il n'y a pas eu de fièvre cette nuit. A 9 h. 1/2, T = 37°2. Un cachet de 0 gr. 50 à 11 heures.

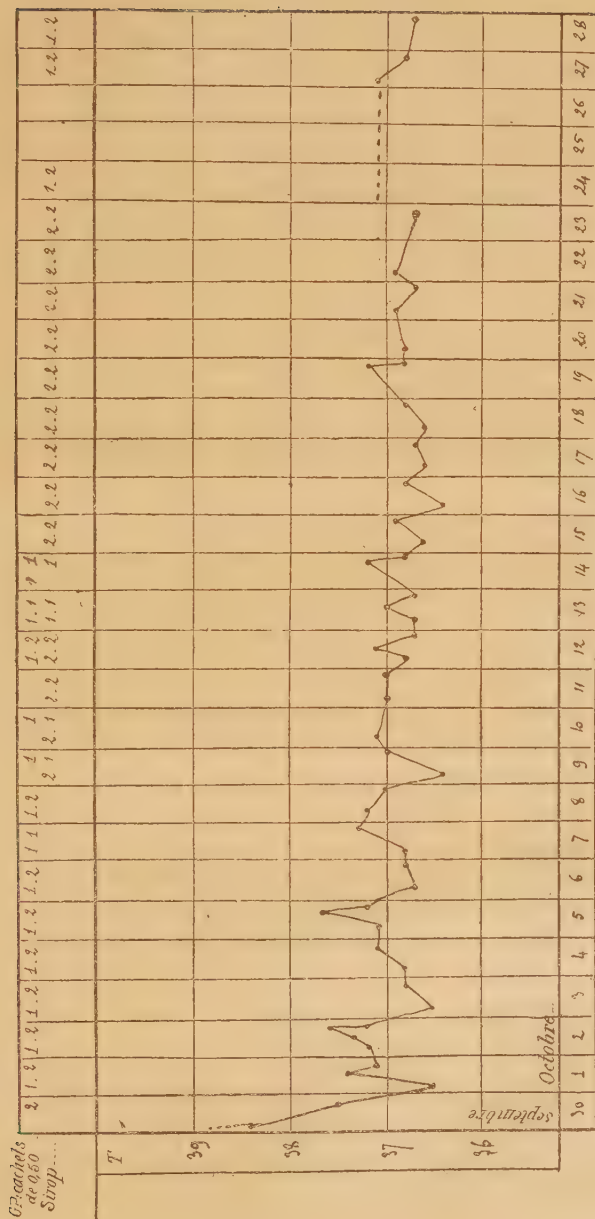


Fig. 2. — Tracé de l'observation 1.

A 2 h. $T = 37^{\circ}3$. A 5 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}6$. Un cachet à 4 h. $1/2$, un autre à 5 h., $1/2$. M^{lle} C... prend elle-même sa température sublinguale en se couchant, à 9 h. du soir : $T = 37^{\circ}2$. (Elle prendra ainsi sa température chaque soir : je ferai, le lendemain matin, la lecture du thermomètre à maxima qu'on me remet à ma première visite.)

3 octobre. — Nuit bonne, sans fièvre. Le matin, à 8 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}5$. Journée sans incidents. Le soir à 8 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}8$.

Un nouvel examen de sang m'a encore montré des croissants : il ne faut donc pas suspendre le traitement. La formule sanguine s'est singulièrement améliorée :

Lymphocytes et mononucléaires.....	44
Polynucléaires.....	56

4 octobre. — Nuit bonne. A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ}8$. Le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}1$ et à 8 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}1$. — A pris un cachet à onze heures, deux autres vers 5 heures, en mangeant.

5 octobre. — Nuit bonne. A 9 h. du matin, $T = 37^{\circ}1$; un cachet à onze heures. — Le soir à 6 h., $T = 37^{\circ}7$. A 8 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}2$. Les deux cachets du soir n'ont été pris qu'à six heures et six heures et demie.

6 octobre. — Nuit bonne. A 8 h. du matin, $T = 36^{\circ}7$. Le soir à 9 h., $T = 36^{\circ}8$.

A pris un cachet ce matin, deux ce soir.

7 octobre. — A 8 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}8$. Nouvel examen de sang :

Lymphocytes et mononucléaires....	42
Polynucléaires.....	58
Hémoglobine.....	11.4 0/0

L'examen attentif de trois lames de sang ne me montre pas un seul croissant, pas de parasite extra ou intraglobulaire.

Puisque l'hématozoaire a disparu, au moins actuellement, du sang de la malade, on pourra diminuer un peu la dose de gentiopiocrine.

1 cachet ce matin, 1 cachet ce soir.

A 9 h. du soir, $T = 37^{\circ}3$.

8 octobre. — 9 h. matin, $T = 37^{\circ}2$. 8 h. soir, $T = 37^{\circ}$ 1 cachet ce matin, 2 ce soir.

9 octobre. — $36^{\circ}4$ le matin ; 37° à 8 h. du soir.

Le matin, 2 cuillerées de sirop avant le déjeuner ; le soir, 1 cuillerée et 1 cachet.

10 octobre. — A 9 h., $T = 37^{\circ}1$. La température n'a pas été prise le soir.

Le matin, 2 cuillerées sirop : le soir, 1 cuillerée et un cachet.

11 octobre. — Nuits toujours bonnes. Le matin, à 9 h. $1/2$, $T = 37$. Le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}$.

Je n'ai plus donné de gentiopirine cristallisée aujourd'hui, mais 2 cuillerées sirop le matin et 2 le soir.

12 octobre. — Nuit bonne. A 9 h. $T = 36^{\circ}8$. Néanmoins M^{lle} C... est mal en train, fatiguée.

Examen de sang. Bien que ne trouvant pas de parasites, je reviens prudemment à la gentiopirine et donne au déjeuner 2 cuillerées sirop et 1 cachet.

A 2 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}1$. 2 cuillerées de sirop et 2 cachets pour ce soir. A 8 h., $T = 36^{\circ}7$.

13 octobre. — A 9 h. matin, $T = 36^{\circ}7$. Le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}$ et à 8 h., $T = 36^{\circ}7$.

Le matin, 1 cachet et 1 cuillerée de sirop ; mêmes doses le soir.

14 octobre. — Prend le soir 1 cuillerée de sirop et 1 cachet. A 5 h., $T = 37^{\circ}2$; à 8 h., $T = 36^{\circ}8$.

15 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 8 h. $1/2$ du matin, $T = 36^{\circ}6$; à 8 h. soir, $T = 36^{\circ}9$.

16 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ}4$; le soir, $T = 36^{\circ}8$.

17 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 9 h. $1/2$ du matin, $T = 36^{\circ}6$; le soir, $T = 36^{\circ}7$.

Examen de sang. Pas d'hématozoaire, extra ou intraglobulaire, ou en croissant.

Globules rouges.....	4.420.000
Globules blancs.....	6.000
Hémoglobine.....	11 0/0
Lymphocytes.....	50
Grands mononucléaires.....	2
Polynucléaires	} Neutrophiles..... 43 Eosinophiles..... 5

En somme, malgré la cessation des accès et la disparition de l'hématozoaire, la lymphocytose reste intense, les globules rouges n'augmentent pas de nombre, l'hémoglobine, en plus de 15 jours, n'a passé que de 10,2 à 11. Il y a là une anémie, assez légère il est vrai, qui ne cède guère à la gentiane. Et cependant, sous l'influence

du sirop, l'appétit a augmenté, les digestions sont bonnes. Le matin, le teint est toujours pâle et terreux : l'après-midi seulement les pommettes sont roses : on voit nettement qu'on est toujours en présence de quelqu'un que les fièvres ont touché.

A partir du 17 octobre jusqu'à la fin de mon séjour à Aleria, je fais prendre à chaque repas 10 centigrammes de tartrate ferrico-potassique.

18 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 9 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}6$; à 8 h. soir; $T = 36^{\circ}8$.

19 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 6 h. du soir, $T = 37^{\circ}2$; à 8 h., $T = 36^{\circ}8$.

20 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ}8$.

21 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 9 h., $T = 36^{\circ}9$; le soir à 9 h., $T = 36^{\circ}7$.

22 octobre. — 9 h. matin, $T = 36^{\circ}9$. 1 cuillerée de sirop le matin, 2 le soir.

23 octobre. — 9 h. soir, $T = 36^{\circ}7$. Depuis quelques jours, il y a des crampes d'estomac.

Je fais suspendre tout traitement.

24, 25, 26 octobre, — Pas de traitement. Santé parfaite.

27 octobre. — Le matin, $T = 37^{\circ}1$. Le soir, $T = 36^{\circ}8$. Reprend le sirop : 1 cuillerée le matin, 2 cuillerées le soir.

Globules rouges...	4.190.000	Lymphocytes.....	44
Globules blancs...	7.000	Grands mononucléaires...	4
Hémoglobine.	41,9 0/0	Polynucléaires.....	52

28 octobre. — A 5 h. du soir, $T = 36^{\circ}7$. 1 cuillerée de sirop le matin, 2 le soir.

En quittant Aleria le 30 octobre, je conseille de continuer le sirop encore pendant trois semaines : 3 cuillerées par jour pendant la première semaine, 2 pendant la seconde, une pendant la troisième. On suspendra à la moindre gastralgie.

Dans le cas présent, nous avons donc eu à soigner une fièvre quotidienne, datant de 20 jours, avec croissants dans le sang. La dose journalière de 1 gr. 50 gentiopicroïne a immédiatement coupé les accès. Il n'y a pas eu une seule rechute. Les croissants qui étaient encore présents dans le sang après trois

jours de traitement en avaient disparu au bout de sept. C'est un bel exemple de guérison par la gentiopierine.

Il est à remarquer cependant que si le paludisme a été guéri, l'anémie consécutive à 20 jours de maladie n'a régressé que lentement ; le nombre des globules rouges n'a pas sensiblement varié. L'hémoglobine a monté, en un mois, de 10,2 à 11,9 p. 100. Il est probable qu'il faudra quelque temps encore à notre jeune malade pour voir disparaître cette anémie paludique assez légère, il est vrai, qui n'a pas cessé rapidement après la disparition de l'hématozoaire.

La guérison s'est maintenue absolue, sans rechutes (8 janvier 1905).

OBSERVATION II

Marie-Anne F..., 50 ans.

A toujours habité Cateraggio ; n'émigre jamais.

Très vigoureuse ; tempérament sanguin.

A eu les fièvres pour la première fois en 1899 (15 août) : elles ont duré jusqu'en mai 1900. Accès d'abord quotidiens, revenant régulièrement vers 10 h. du matin : puis la fièvre a pris le type tierce et le type quarte. Un peu de quinine, sans mesure et sans périodicité.

Cette année, la fièvre a débuté le 25 septembre, à six heures du matin, durant presque toute la journée ; le 26, le 27, nouveaux accès. Pendant ces trois jours le frisson a été peu intense, au dire de la malade. Mais le 28, la sensation de froid a été extrêmement prononcée : l'accès ce jour-là a été particulièrement violent. M^{me} F..., n'a pas encore pris de quinine.

29 septembre. — Je vois la malade à 3 h. 1/2. Elle a eu un fort accès ce matin, avec grand frisson. Actuellement elle en est à la période de sueur : T = 37°8 (fig. 3). La rate est grosse, débordant les fausses côtes, douloureuse à la palpation profonde. Prise de sang : quelques corps intraglobulaires, peu nombreux.

Prendra 4 gr. gentiopierine ce soir, autant demain matin, d'aussi bonne heure que possible.

30 septembre. — A 8 h. du matin, je trouve M^{me} F... couchée :

T = 38°6. Il y a eu un grand frisson à 6 heures : ne pouvant se réchauffer, la malade a accumulé sur elle toutes les couvertures de la maison. Pendant la nuit, il y a eu de nombreuses évacuations intestinales : la malade a pris hier — je n'en savais rien — 60 gr. de sulfate de magnésie ; il est probable que les deux cachets de gentiopicroine, avalés hier à 4 h. et 4 h. 1/2, ont dû être vite expulsés de l'organisme. La gentiopicroine a été prise ce matin vers 6 heures, un peu avant le frisson.

A 9 h. 1/2, fièvre intense : T = 39°5. Nouvel examen de sang : nombreux corps intraglobulaires, petits, les uns pigmentés, les autres, sans pigment. Il y a aussi quelques corps amiboïdes libres. Pas de croissants.

Mononucléaires	} Lymphocytes	56
		Grands
Polynucléaires		36

La sueur, abondante, se montre vers 2 h. 1/2. A 4 h., T = 37°4. 1 gr. gentiopicroine en deux cachets, à 7 h. et à 8 h. du soir.

1^{er} octobre. — Vers une heure du matin, la malade avale 1 gr. de gentiopicroine.

A 9 h. du matin, T = 36°8. Bon état général : M^{me} F... croit qu'elle n'aura pas de fièvre aujourd'hui. Pour précaution, encore 0 gr. 50 de gentiopicroine.

Globules rouges.....	4.400.000
Globules blancs.....	6.000

A midi, T = 36°9 (1). A 2 h., T = 37°3. A 5 h., T = 37°2 — 0 gr. 50 de gentiopicroine au coucher.

2 octobre. — Comme hier, M^{me} F..., vers une heure du matin, a pris 1 gr. de gentiopicroine (avec, de plus, 1 gr. de sous-nitrate de bismuth). Mais vers 6 h., un frisson est survenu, à peu près aussi intense que celui du 30 septembre.

A 9 h., T = 39°7. La malade est rouge, congestionnée, en proie à une céphalée violente, avec photophobie.

A midi T = 38°4 (1). A 2 h. 1/2 T, = 38°4 : la sueur commence. A 4 h., 0 gr. 50 de gentiopicroine. A 5 h., T = 37°3 : la malade est levée, alerte. 2 cachets à 7 h. et à 8 h.

(1) Température prise par la malade elle-même.

3 octobre. — Au milieu de la nuit elle a encore pris deux cachets, comme précédemment.

A 8 h. 1/2, T = 36°8. Bon état général : la fièvre disparaîtra-t-elle aujourd'hui ?

Vers 9 h. 1/2, il y a eu un frisson, puis est venue la phase de chaleur, mais modérée, me dit la malade qui ne s'est pas couchée et s'est étendue, une demi-heure seulement, sur un sofa. Quand je la vois à 3 h., T = 38°1 : légère moiteur — 0 gr. 50 gentiopirine.

A 5 h. 1/2, T = 37°3.

2 cachets à 7 h. et à 8 h.

4 octobre. — A pris 2 cachets au milieu de la nuit. Coliques et diarrhée : jusqu'à présent la gentiopirine, chez M^{me} F..., n'avait pas amené de troubles intestinaux..

A 9 h., T = 36°9. Prendra 2 gr. bismuth dans le courant de la journée. A midi, T = 37°1. — A 2 h. 1/2, T = 36°9. A 5 h. 1/2, T = 37, 2 cachets en dinant.

5 octobre. — Encore 2 cachets au milieu de la nuit. A 9 h., T = 36°7. L'après-midi, je ne trouve pas ma malade : pas de fièvre. — A 5 h. 1/2, T = 36°8.

2 cachets au dîner.

6 octobre. — Coliques pendant la nuit. A 9 h., T = 36°8. 2 gr. bismuth dans la matinée ; 0 gr. 50 de gentiopirine au déjeuner.

A 2 h. 1/2, T = 37°. A 5 h., T = 36°8. 1 gr. de gentiopirine au dîner.

7 octobre. — 0 gr. 50 de gentiopirine au déjeuner, 1 gr. au dîner.

A 8 h. 1/2, T = 36°7. A 3 h., T = 37°1.

8 octobre. — A 9 h., T = 36°4 ; à 5 h., T = 36°6. 1 gr. de gentiopirine, le soir, en dinant.

9 octobre. — A 8 h. 1/2, T = 36°6 ; à 3 h., T = 37°1. 1 gr. de gentiopirine au dîner.

10 octobre. — Pas vue le matin. Le soir à 5 h., T = 37°. Il n'y a pas eu de fièvre. 1 gr. de gentiopirine au dîner.

11 octobre. — A 9 h. 1/2, T = 36°8. Le soir, T = 37°2. 1 gr. de gentiopirine au dîner.

12 octobre. — A 9 h., T = 37°1. M^{me} F... est mal en train, a un peu de céphalée. Je lui fais prendre 1 gr. de gentiopirine.

A 2 h. 1/2, T = 37°6, toujours de la céphalée. Comme la malade est fortement enrhumée, j'attache peu d'importance à cette température. Un examen de sang ne me montre pas d'hématozoaire. Mais

à 5 h. 1/2, $T = 38^{\circ}$; tout malaise, il est vrai, est passé à cette heure et M^{me} F... se trouve fort bien. La température prise par elle à 8 h. 1/2 est de $37^{\circ}2$. 1 gr. de gentiopirine au dîner.

13 octobre. — A 9 h., $T = 37^{\circ}$. A 5 h., $T = 37^{\circ}6$. Il y a eu de la céphalée dans l'après-midi. 1 gr. de gentiopirine au dîner. A 8 h. du soir, $T = 37^{\circ}2$ (1).

14 octobre. — A 8 h., $T = 36^{\circ}8$. Mais quand je reviens le soir à 5 h. 1/2, je trouve M^{me} F... couchée : $T = 38^{\circ}9$. La fièvre l'a prise à 3 heures, débutant par un frisson, pas très intense, me dit-elle. Prise de sang : je devais y trouver de beaux croissants, très peu nombreux, il est vrai. 1 gr. de gentiopirine le soir.

Ainsi, voici un accès franc de paludisme qui est revenu, caractérisé par des corps en croissant. La dose de 1 gr. de gentiopirine que je donne à M^{me} F... depuis le 8 octobre a été insuffisante pour empêcher l'évolution de l'hématozoaire. Il faudra dorénavant forcer la dose. — Cette rechute pouvait-elle être prévue? Sans doute j'aurais dû le 12 et le 13 être mis en éveil par les températures de 38° et de $37^{\circ}6$: mais confiant dans l'apyrexie qui durait depuis le 4, n'ayant rien trouvé dans le sang du 12, je mettais sur le compte d'une bronchite légère ces petites élévations thermiques, contre lesquelles j'aurais dû cependant me tenir en garde.

15 octobre. — A 8 h. 1/2, $T = 37^{\circ}2$. M^{me} F... est encore couchée : la fièvre, me dit-elle, a duré toute la nuit, intense; il y a eu des sueurs très abondantes vers 6 heures du matin.

Je fais prendre 3 gr. de gentiopirine : 1 gr. à 9 h., 1 à midi, 1 le soir au dîner. Cette forte dose devait couper tout accès. Il n'y a pas eu besoin de bismuth.

A 5 h. du soir, $T = 37^{\circ}3$. Il n'y a pas eu de fièvre pendant la journée. Mais, fatiguée à la suite de son accès de la veille, M^{me} F... est restée couchée tout l'après-midi.

16 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ}7$. Encore un peu de fatigue. 1 cachet, pris à 9 h. 1/4, est vomi aussitôt : il en est de même de 2 cachets pris à midi. Pas de fièvre.

A 4 h., $T = 37^{\circ}3$; à 5 h., $T = 37^{\circ}2$. 2 cachets au dîner.

17 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ}4$; à 5 h., $T = 36^{\circ}4$.

2 gr. de gentiopirine : 2 cachets à 7 h. du matin, 2 cachets à midi.

(1) Température prise par la malade elle-même.

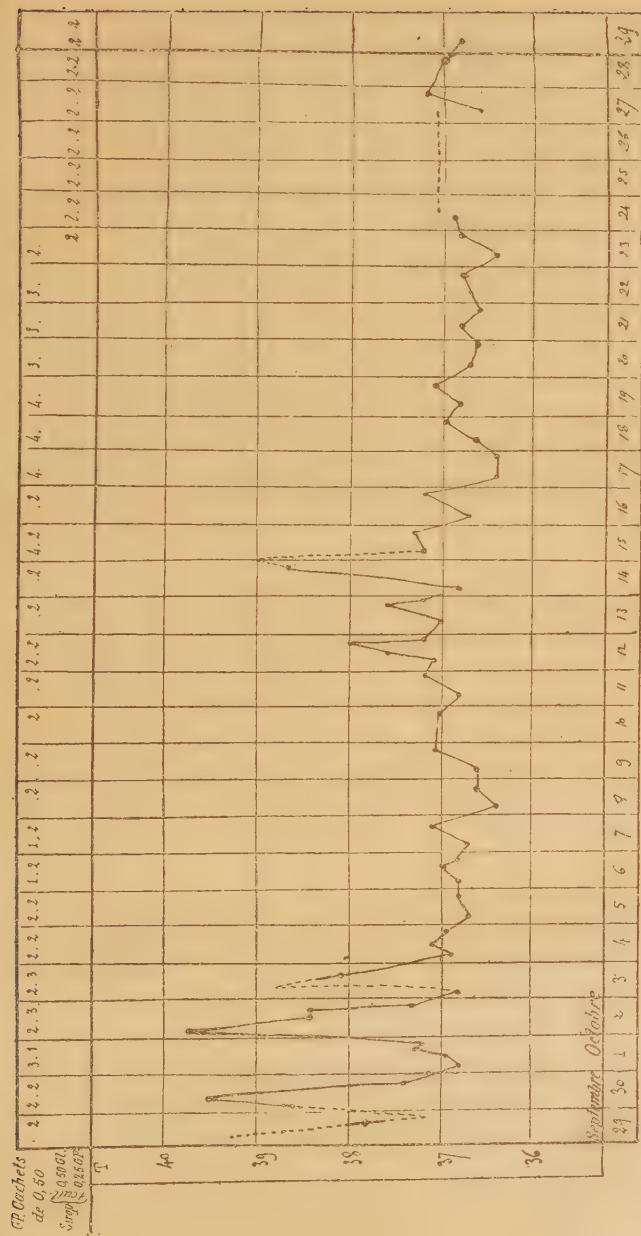


Fig. 3. — Tracé de l'observation II.

Nouvel examen de sang : tout hématozoaire a disparu.

18 octobre. — A 9 h. 1/2, T = 36°7; à 5 h. 1/2, T = 37°.

2 gr. de gentiopirine : 2 cachets à 7 h., 2 cachets à midi.

19 octobre. — A 9 h., T = 36°8; à 5 h. 1/2, T = 37°1.

2 gr. gentiopirine comme les jours précédents.

20 octobre. — A 9 h., T = 36°7; le soir, T = 36°6.

1 gr. 50 de gentiopirine; 1/4 cachet le matin à 7 h., 2 cachets à midi.

21 octobre. — A 9 h., T = 36°8; à 5 h. 1/2, T = 36°6.

Même traitement que la veille.

22 octobre. — Le soir à 5 h. 1/2, T = 36°7. Journée bonne.

Même traitement que la veille.

23 octobre. — A 9 h., T = 36°4; à 5 h. 1/2, T = 36°8.

2 cachets de gentiopirine le matin; 2 cuillerées de sirop le soir (soit 1 gr. 50 de gentiopirine et 0 gr. 50 de gentiamarine). Je ne donnerai plus désormais que du sirop.

Examen du sang : pas d'hématozoaire. La mononucléose est encore notable.

Lymphocytes	50
Grands mononucléaires.....	3
Polynucléaires.....	47
Eosinophiles	0

24 octobre. — A 9 h., T = 36°9.

25-26 octobre. — Il n'y a pas eu de fièvre. Les 24, 25 et 26, M^{me} F..., prenait 4 cuillerées de sirop : 2 le matin, 2 le soir.

27 octobre. — A 9 h., T = 36°8; à 5 h., T = 37°2.4 cuillerées de sirop.

Globules rouges.....	4.230.000
Globules blancs.....	6.500
Hémoglobine.....	12.8 0/0

28 octobre. — 4 h. 1/2, T = 37°. 4 cuillerées de sirop.

29 octobre. — A 9 h. 1/2, T = 36°8.

En quittant Aleria, je conseille de continuer le sirop pendant un mois, à raison de 4 cuillerées pendant 8 jours; on baissera ensuite à 3, puis à 2, puis à 1. En cas de fièvre grave récidivante, prendre de la quinine.

Je laisse M^{me} F... avec l'impression que c'est une paludique bien guérie.

Des nouvelles envoyées ultérieurement d'Aleria m'ont appris qu'il y avait encore eu deux petits mouvements fébriles les 19 et 20 novembre. Ils n'ont pas nécessité l'emploi de la quinine.

Guérison complète maintenue à la date du 8 janvier 1905.

Voici un cas de paludisme guéri par la gentiopictine. La lutte, on l'a vu, a été assez dure au début : mais on a vite obtenu la cessation des accès quotidiens. Puis les doses de gentiopictine ayant été diminuées trop rapidement, il y a eu une rechute vers le 15^e jour du traitement : on s'en est rendu maître aussitôt, en forçant la dose de glucoside et trois jours après cet accès, tout croissant avait disparu du sang. La guérison s'est maintenue depuis.

OBSERVATION III

Véronique R..., 40 ans.

A toujours habité Cateraggio. A eu une première fois les fièvres il y a dix ans : elle ne s'est pas soignée et les a gardées pendant deux ans.

Elle était bien portante cette année quand, il y a cinq mois, à la suite d'un accouchement gémellaire, les fièvres se sont déclarées. Les accès, m'apprend-elle, reviennent à peu près chaque jour, vers onze heures du matin. Ils n'ont jamais été très intenses : le frisson, actuellement, est marqué surtout par une sensation de froid aux membres inférieurs : le stade de chaleur est bien ressenti par la malade : pour finir, il n'y a pas de sueurs abondantes, mais une moiteur qui dure une partie de la nuit et qui du reste ne se reproduit pas régulièrement. De temps en temps, M^{me} R... met quelques pincées d'écorces de quinquina concassées dans un demi-litre d'eau bouillante : le matin, elle boit un verre à madère de ce breuvage, qui ne l'améliore pas ; elle reste facilement cinq à six jours sans en prendre.

C'est une pauvre femme, surmenée par les travaux du ménage, par les soins à donner à ses cinq enfants : elle ne peut plus nourrir ses deux petites jumelles et est obligée de s'aider de lait de chèvre.

L'appétit a disparu, il y a parfois des vomissements; la fatigue et le découragement sont grands.

C'est bien là le type de la cachexie palustre. La maigreur est extrême : la peau est terreuse, plissée, sèche; les muqueuses sont absolument décolorées. La rate affleure le rebord des fausses côtes : elle ne les déborde pas, bien qu'il semble qu'au bout de cinq mois de paludisme on ait dû la trouver plus volumineuse : la paroi abdominale, très souple, permet aux doigts de pénétrer sous les fausses côtes et de palper la masse dure de la rate : j'ai répété cet examen plusieurs fois.

A l'auscultation des poumons, on trouve une respiration un peu soufflante aux deux sommets, comme il arrive souvent chez les sujets très amaigris : mais il n'y a pas de craquements, même en faisant tousser la malade. M^{me} R... du reste ne tousse pas, elle ne crache pas, elle n'a jamais eu de pleurésie. A-t-elle craché du sang? Elle me répond que dans le mois qui a suivi son dernier accouchement elle a rendu, deux fois, quelques crachats sanglants. Je rapporte le fait, mais, je le répète, je ne trouve actuellement aucun signe pulmonaire. J'ai suivi cette malade pendant plus d'un mois et, à aucun moment, malgré plusieurs examens attentifs, je n'ai dépisté de bacilliose. Il n'y a pas, non plus, signes de néoplasie. C'est une cachexie palustre.

Ces détails cliniques ne sont pas superflus, car la confirmation bactériologique manque malheureusement à cette observation.

25 septembre. — A 10 h. 1/2 du matin, fièvre : $T = 38^{\circ}2$ (fig. 4).

Examen du sang : il est douteux, bien que je l'aie cru positif au premier moment. Il n'y a pas de croissants. Les globules rouges, dont beaucoup sont altérés, ne prennent l'éosine qu'à la périphérie : à l'intérieur de presque tous on trouve des vacuoles dont quelques-unes prennent le bleu, faiblement, mais l'on ne trouve pas de pigment ou de chromosome dans ces taches. Il serait hasardeux d'affirmer l'hématozoaire à ces caractères.

A 5 heures du soir, la fièvre dure encore, $T = 38^{\circ}2$. Je commence le traitement et je fais prendre le soir même 1 gr. de gentiopirine.

26 septembre. — 1 gr. de gentiopirine au réveil.

Nuit bonne. A 9 h. 1/2, $T = 36^{\circ}7$. L'apyrexie continue pendant la journée : à 1 h. 1/2, $T = 36,8$ et à 5 h. 1/4, $T = 36^{\circ}4$. Le soir encore 1 gr. de gentiopirine.



Fig. 4. — Tracé de l'observation III.

Examen du sang le 5 octobre. Pas d'hématozoaires.

Globules rouges.....	3.910.000
Globules blancs.....	8.000
Hémoglobine.....	6.5p.100.

Si l'état général est meilleur, le sang ne s'améliore guère.

7 octobre. — A 9 h., T = 37°2; à 5 h. 1/2, T = 37°5.

La malade n'a pas pris de sirop aujourd'hui, malgré mes recommandations.

8 octobre. — A 9 h. T = 37°; à 5 h. 1/2, T = 36°8.

M^{me} R... n'a pas pris de sirop ce matin. Elle se lasse de cette amertume. Il faut lui faire comprendre qu'il serait imprudent de cesser le traitement. Dorénavant elle prendra docilement son sirop, ce dont du reste je m'apercevrai facilement en voyant baisser le niveau des petites bouteilles que je lui remets.

2 cuillerées le soir.

9 octobre. — 2 cuillerées de sirop le matin, 1 le soir. A 8 h. 1, 2, T = 36°4. Le soir pas de fièvre.

10-14 octobre. — 1 cuillerée de sirop matin et soir.

10 octobre : matin, T = 36°6; soir T = 36°8.

11 — — T = 36°4; — T = 36°9.

12 — — T = 37.

13 — — T = 36°8

14 — — T = 36°8

15 octobre. — Même traitement. A 8 h. 1, 2, T = 36°4; à 5 h., T = 37°.

Globules rouges..... 3.950.000

Globules blancs..... 6.000

Hémoglobine..... 7.25p.100

16-18 octobre. — Même traitement. Le soir, T = 36°4 et 36°5.

19 octobre. — 1 cuillerée de sirop le matin. A 9 h., T = 36°8. Le soir, à 5 h., je trouve M^{me} R... très fatiguée, mais debout, avec T = 38°. Il y a eu un frisson vers 3 h.; 0 gr. 50 de gentiopierine.

20 octobre. — La fièvre a duré jusque vers minuit. A 9 h., T = 37° : pas de sirop le matin, douleurs d'estomac. Le soir, T = 37°1; 2 cuillerées de sirop.

21-27 octobre. — 1 cuillerée de sirop matin et soir. Pas de fièvre.

21 octobre : matin, T = 37°1; soir T = 37°

22 — : — T = 36°4; — T = 36°7

23 octobre : matin soir T = 36°5

27 — : — T = 36°7; — T = 36°8

28 octobre. — A 9 h. matin, T = 36°7. Examen de sang.

Globules rouges 4.010.000

Globules blancs 5.500

Hémoglobine 7.6 p. 100.

29 octobre. — Le matin, T = 36°8.

En quittant Aleria, je laisse assez de sirop pour pouvoir en prendre pendant 3 semaines encore, à raison de 1 cuillerée matin et soir. La malade prendra désormais 0 gr. 10 de protoxalate de fer à chaque repas.

L'état général a été toujours en s'améliorant (15-26 novembre; 8 janvier). A la date du 26 novembre, il n'y avait pas eu de rechute.

Voici donc une cachexie palustre, à accès quotidiens peu intenses, mais à anémie profonde, que la gentiane a améliorée. Le traitement, certes, n'a pas été continué assez longtemps pour remettre cette malade dans un état de santé très florissant : mais on ne guérit pas une cachexie en un mois. Et en plus de l'action médicamenteuse il faudrait du repos, une nourriture abondante, un bien-être que cette pauvre femme aura certainement peine à se procurer. Sous l'influence de la gentiane, la fièvre a cessé (il y a cependant eu un petit accès le 19 octobre) : le nombre des globules rouges a passé de 3.855.000 à 4.010.000 : le taux si faible de l'hémoglobine s'est élevé lentement de 6,4 à 7,6 p. 100 : les forces et l'appétit sont revenus. Il y a là une action indéniable, qui fait augurer d'un bon résultat si l'on veut, dans la suite, traiter les cachexies palustres par la gentiopierine ou l'extrait de gentiane convenablement préparé.

OBSERVATION IV

Catherine C..., 38 ans.

A toujours habité Cateraggio. Se sert d'une moustiquaire pendant la saison chaude.

Elle a contracté le paludisme en février 1904. J'appelle l'attention sur cette date; elle m'avait d'abord fort surpris, et je n'ai dû y croire que quand M^{me} C... me l'eut certifiée à plusieurs reprises. Elle n'a rien d'extraordinaire, en pays palustre, si on réfléchit que, pendant l'hiver, les moustiques se réfugient dans les endroits chauffés et restent toujours dangereux. Le Dr BATTISTI m'a dit avoir vu des cas de paludisme contractés en hiver (la température, du reste, est très douce sur la côte orientale de l'île, la gelée y est inconnue): il a pu faire de belles récoltes d'*Anopheles* en plein mois de janvier (1).

La fièvre revenait régulièrement chaque soir, vers 4 heures, pendant deux ou trois mois; il y avait les trois stades classiques de frisson, chaleur et sueur. Puis la fièvre avait lieu pendant deux jours, cessant le 3^e, pour reprendre le 4^e et le 5^e, et disparaître le 6^e: c'était là probablement une double quarte. M^{me} C... dit que pendant le mois de juillet elle a eu la fièvre trois jours sur quatre(?). Depuis les premiers jours de septembre, la fièvre a pris le type quarte, l'accès revenant tous les trois jours; il débute vers 4 heures du soir et dure toute la nuit, très souvent jusqu'au matin. Dans l'intervalle des accès il y a assez souvent de la céphalée.

Il n'y a jamais eu de traitement réel. La malade a pris, à intervalles plus ou moins éloignés, quelques rares doses de quinine: elle n'en a pas pris depuis deux mois.

6 octobre. — Je vois M^{me} C... à 9 heures du matin ($T = 36^{\circ} 8$) (fig. 5). Son dernier accès a eu lieu le 3 octobre: elle attend le suivant cet après-midi. Je fais prendre 0 gr. 50 de gentiopicroïne à 9 h. 1/2, autant à 11 heures, autant à 1 heure. A prendre aussi 2 gr. de bismuth dans la journée (par précaution).

A 3 heures, $T = 37^{\circ} 1$. Il y a de la lourdeur de tête. A 5 h. 1/2, $T = 37^{\circ}$.

M^{me} C... néglige de prendre sa température en se couchant.

(1) « Pendant l'hiver, quand le froid se fait sentir dans les appartements qui ne sont pas chauffés, les moustiques se réfugient dans les sous-sols où la température est douce et uniforme... Le 3 janvier dernier, à 5 heures du soir, j'ai récolté en trois minutes dans l'escalier de la cave de la gare de Borgo (très insalubre) 19 *Anopheles*, tous femelles, pas un seul *Culex*; le 20 du même mois, dans la cave de la gare de Ghisonnaccia, j'ai capturé 9 *Anopheles* (femelles): les deux fois j'aurais pu en prendre bien davantage; les chambres qui ne sont pas chauffées n'en contenaient point... » (*Anopheles et Paludisme*. Bastia, 1903.)

A Aleria, m'a-t-on dit, on se fait, pendant l'hiver, assez souvent piquer dans les écuries, qui abritent toujours des moustiques.

7 octobre. — L'accès attendu la veille n'a pas eu lieu : la soirée et la nuit ont été très bonnes.

A 9 h., $T = 37^{\circ}$. Examen du sang : je ne trouve pas d'hématozoaire. Il y a forte lymphocytose, comme chez tous les paludiques.

Mononucléaires.....	{ Lymphocytes 56 } 62
	{ Grands 6 }
Polynucléaires.....	38

1 cachet le matin, 1 le soir. A 5 h. 1/2, $T = 37^{\circ}$.

8 octobre. — A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ} 4$. Un cachet à midi.

A 6 h. soir, $T = 36^{\circ} 6$. 2 cachets en dinant : il faut charger le sang de gentiopirine en prévision de l'accès de demain.

A 11 heures du soir, M^{me} C... a eu, paraît-il, une poussée fébrile et n'a presque pas dormi de la nuit. Ce n'est cependant pas là, je crois, une manifestation du paludisme : en pays corse, terre de vendetta, les émotions sont quelquefois violentes et imprévues. Notre malade a trouvé dans la soirée l'occasion d'avoir une de ces secousses morales qui chez une personne nerveuse, comme elle, peuvent facilement amener une fièvre dont le caractère n'a rien d'infectieux.

9 octobre (accès attendu). — 8 h. matin. M^{me} C... est couchée, fatiguée, très surexcitée. Un peu de sueur. $T = 37^{\circ} 2$; 1 cachet et 1 gramme de bromure de potassium. Prend encore 0 gr. 50 de gentiopirine à onze heures.

A 2 h. 1/2, $T = 37^{\circ}$; 1 cachet à 3 heures. — A 5 h., $T = 36^{\circ} 6$: l'accès n'est pas encore venu.

10 octobre. — Il n'y a pas eu de fièvre hier. A 9 h. matin, $T = 37^{\circ}$. Le soir à 5 h., $T = 36^{\circ} 9$. A pris 2 cachets en déjeunant, 1 en dinant.

11 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ} 5$. A 5 h., $T = 36^{\circ} 8$. 2 cachets en déjeunant, 1 en dinant.

12 octobre (accès attendu). — 1 cachet au petit déjeuner, 1 à midi.

A 3 h. 1/4, $T = 36^{\circ} 9$. Bon état général. A 5 h. 1/2, $T = 36^{\circ} 9$. Encore un cachet en dinant.

Je rentre à Aleria croyant l'accès évité. Il n'en a rien été. La fièvre a éclaté à 8 heures du soir, violente, précédée par un grand frisson et terminée par une grande sueur. L'accès a été aussi fort que les fois passées, il a seulement été en retard de quelques heures. La fièvre a duré jusqu'à 4 heures du matin.

Remarquons que les deux précédents accès avaient été coupés avec 1 gr. 50 de gentiopierine : celui-ci ne l'a pas été avec 2 grammes.

13 octobre. — 9 h. La malade repose et prend un peu de sommeil. 2 cachets à midi.

A 5 h., T = 37°.

14 octobre. — A 3 h. 1/2, T = 37°3. 2 cachets en déjeunant. Au dîner, 1 cachet et 2 cuillerées de sirop (soit 2 gr. de gentiopierine et 0 gr. 50 de gentiamarine).

15 octobre (*accès attendu*). — Battu le 12 octobre, je force aujourd'hui les doses de gentiane : le sang, depuis hier, doit du reste être chargé de glucosides. 1 cachet au réveil, 2 cachets à midi et 2 cuillerées sirop, 2 cachets au dîner et 2 cuillerées de sirop. Cela fait la dose énorme de 3 gr. 50 de gentiopierine et 1 gr. de gentiamarine : j'y associe, par précaution, 1 gr. de bismuth.

A 5 h., T = 37°5. Mais il n'y a pas eu de fièvre, la nuit a été bonne : la surprise désagréable du 12 octobre ne s'est pas reproduite.

16 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. Le matin, T = 36°8. A 5 h. 1/2, T = 37°1.

17 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. 2 cachets ce soir en prévision de l'accès de demain.

A 9 h., T = 36°7. A 5 h., T. = 37°.

18 octobre (*accès attendu*). — 2 cuillerées de sirop matin et soir, 1 cachet à 7 h. matin, 2 autres à midi.

A 9 h. 1/2, T = 37°. A 5 h. 1/2, T = 36°8 et à 9 h., T = 36°7 (1). L'accès a été évité.

Prise de sang à 5 h. 1/2. Pas d'hématozoaires : maintien de la lymphocytose, nombreux éosinophiles.

Mononucléaires	{	Lymphocytes	52
		Grands	9
Polynucléaires	{	Neutrophiles	30
		Eosinophiles	9

19 et 20 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir.

Le matin, T = 36°7 et 36°9 ; le soir, T = 37° et 36°8.

21 octobre (*accès attendu*). — 2 cuillerées de sirop matin et soir, 1 cachet à 7 heures, 2 cachets à midi.

A 8 h. 1/2, T = 37°2. A 5 h. 1/4, T = 37° et à 10 heures, T =

(1) Température prise par la malade elle-même.

36°4 (1). Il n'y a pas eu de fièvre, la nuit a été bonne. Encore un accès de coupé.

22 et 23 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. Le matin $T = 36^{\circ}8$ et $36^{\circ}7$.

24 octobre (accès attendu). — Malgré l'accès imminent, je donne seulement 2 cuillerées de sirop matin et soir. Le matin à 8 h. 1·2, $T = 36^{\circ}4$. Je quitte momentanément Aleria et ne peux prendre la température du soir. Quand je la revois, M^{me} C... me dit qu'elle n'a pas eu de fièvre : soirée et nuit excellentes.

25, 26, 27 octobre. — M^{me} C... ne prend pas son sirop, pendant mon absence, malgré mes recommandations. Elle s'absente de Cate-raggio le 26 et ne rentre que le 28. Elle a eu la fièvre le 26 au soir; le 27 — jour de l'accès attendu — la fièvre est revenue à 6 heures du soir, avec grand frisson, chaleur intense, sueurs; elle a duré toute la nuit et la matinée du 28.

C'était donc bien là l'accès de fièvre quarte, régulier, qui s'est reproduit, alors que le sang n'était plus saturé des glucosides de la gentiane. Cette rechute montre la nécessité d'un traitement prolongé, au moins le jour et la veille de l'accès. On sait du reste combien les fièvres quartes sont longues et rebelles (2).

28 octobre. — A 3 h., M^{me} C... a encore $38^{\circ}3$. L'accès de la veille a donc été particulièrement long. Examen du sang : la recherche de l'hématozoaire reste négative.

Mononucléaires...	{	Lymphocytes. . .	36	}	44
		Grands.....	8		
Polynucléaires.....					56

29 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. A 4 h. 1·2, $T = 37^{\circ}4$.

En quittant Aleria, je recommande à M^{me} C... de prendre chaque jour, matin et soir pendant encore 3 semaines, 2 cuillerées de sirop. Si, malgré tout, la fièvre revenait, elle prendrait, le matin de l'accès attendu, 1 gr. de chlorhydrate de quinine.

Ainsi pendant la durée du traitement de cette fièvre quarte par la gentiane, les accès, sauf un (le 12 octobre), ont été coupés. Dès que la médication a été interrompue, l'accès est

(1) Température prise par la malade elle-même.

(2) Quartanea te toneat, disait l'imprécation latine.

revenu, violent, à jour fixe. C'est la preuve qu'il faut longtemps persévérer dans le traitement de ces sortes de fièvre.

Comme dans l'observation précédente, la présence de l'hématozoaire nous a échappé au cours de nos examens du sang.

On m'a écrit depuis qu'un accès était encore survenu le 12 novembre. M^{me} C... n'a pas pris de quinine, mais elle a continué l'usage de son sirop et elle a guéri (26 novembre, 8 janvier.)

OBSERVATION V

Marie T..., 40 ans.

Habite Cateraggio depuis 10 ans. N'a jamais émigré. Se protège pendant la mauvaise saison par une moustiquaire. N'a jamais eu les fièvres jusqu'en août 1904.

Bonne constitution. Tempérament assez nerveux.

Le 27 août 1904, premier accès de fièvre, violent, vers onze heures du matin. C'est le début de l'invasion. L'accès revient tous les jours, entre onze heures et midi ; les trois stades sont classiques : frisson, chaleur, sueur. La malade est régulièrement obligée de se coucher. Vers 4 ou 5 heures du soir l'accès est à peu près terminé et la malade se lève.

Pendant les 15 premiers jours, aucun traitement. Les 13, 14, 15, 16 et 17 septembre, prise quotidienne de 10 grains (0 gr. 50) de chlorhydrate de quinine : ces doses trop faibles n'ont pas coupé les accès qui sont revenus à heure fixe, pendant ces cinq jours de traitement. Découragée, la malade a cessé de se soigner. Du 17 au 24, la fièvre a continué à être quotidienne.

25 septembre. — Je vois M^{me} T... pour la première fois à 10 h. 1/2 du matin. $T = 36^{\circ}5$ (fig. 6). Elle sent que l'accès va venir, bien que le frisson n'ait pas encore eu lieu. Je prélève une goutte de sang : l'examen est négatif. M^{me} T... ne paraît pas très anémiée. Elle a jusqu'ici assez bien résisté. Mais elle est profondément affectée de sa maladie qu'elle croit incurable puisque la quinine n'a rien fait sur elle : elle est inquiète de l'avenir.

A onze heures et demie, l'accès de fièvre a lieu. Il dure toute la journée, la malade reste couchée. Un orage m'empêche de descendre pendant la journée à Cateraggio pour prendre la température. A 5 heures, M^{me} T... est au stade de sueur. $T = 37^{\circ}5$.

Prend en se couchant 1 gramme de gentiopicroine.

26 septembre. — A 7 heures du matin, 1 gr. de gentiopicroine en 2 cachets. A 10 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}7$. Encore 0 gr. 50 de gentiopicroine. La rate, douée d'une certaine sensibilité à la palpation profonde, déborde les fausses côtes d'un bon travers de doigt. 2^e prise de sang.

A une heure de l'après midi, M^{me} T..., est sortie, elle n'a pas de fièvre. Je la retrouve à 5 h. $1/2$ du soir : $T = 36^{\circ}7$. La journée a été excellente. Prend 1 gr. de gentiopicroine en se couchant :

La recherche de l'hématozoaire avait été négative hier : aujourd'hui je suis plus heureux et je trouve sur les lames des corps intraglobulaires et quelques corps amiboïdes libres, pigmentés, petits ; pas de croissants.

Globules rouges	4.255.000
Globules blancs	5.500
Hémoglobine	44,75 0/0
Mononucléaires	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Lymphocytes} \quad 46 \\ \text{Grandset moyens} \quad 12 \end{array} \right\} 58$
Polynucléaires	
Eosinophiles	42
	0 (sur 100 lymphocytes).

27 septembre. — 8 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}7$. La malade a pris 1 gr. de gentiopicroine au réveil.

2 h. La malade rentre de se promener : elle n'a pas eu de fièvre. $T = 37^{\circ}2$.

5 h. $1/4$, $T = 36^{\circ}7$. Il n'y a pas de fièvre aujourd'hui.

En se couchant, encore 1 gr. de gentiopicroine.

Le 26 et le 27, le glucoside donné à assez fortes doses (2 gr. 50 et 2 gr.), sans être pris au moment des repas, a amené des coliques et de la diarrhée.

28 septembre. — 1 gr. de gentiopicroine le matin. A 10 heures, $T = 36^{\circ}5$.

A 2 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}8$. M^{me} T... se plaint de céphalée sus-orbitaire qui a débuté vers midi. A 5 h. $1/4$, $T = 36^{\circ}7$: il n'y a pas eu de fièvre, mais la céphalée a forcé la malade à rester couchée jusqu'à maintenant. Encore de la diarrhée. Je donne 2 gr. de bismuth

et je suspends la gentiane ce soir : la gentiopierine prise désormais au moment des repas ne causera plus dans la suite de troubles intestinaux.

29 septembre. — Nuit bonne. A 8 h. $1\frac{1}{2}$, T = $36^{\circ}4$. 1 gr. de gentiopierine en 2 cachets à 8 h. et 9 h. A 3 heures T, = $37^{\circ}1$. Pas de fièvre aujourd'hui, pas de céphalée.

30 septembre. — 0 gr. 50 de gentiopierine ce matin. A 8 h. $1\frac{1}{2}$, T = $37^{\circ}1$. A 3 h. $1\frac{1}{2}$, T = $37^{\circ}1$.

Il y a eu un peu de céphalée vers midi, jusque vers 3 heures, mais légère : M^{me} T... ne s'est pas couchée comme avant-hier.

1^{er} octobre. — Ayant coupé les accès pendant cinq jours avec des doses décroissantes de glucoside, j'ai l'intention de suspendre le traitement ce jour-là. Mais à 9 h., bien que T = $36^{\circ}5$, la malade me dit qu'elle a mal à la tête, elle a peur d'avoir la fièvre aujourd'hui. Encore 1 gr. de gentiopierine.

A 2 heures, T = $37^{\circ}1$: la céphalée est passée. A 5 heures, T = 37° .

Examen du sang (le matin). Pas de croissants, pas de corps intraglobulaires : l'hématozoaire a disparu.

Globules rouges.....	4.520.000
Globules blancs.....	5.300
Hémoglobine.....	12.7 0/0.
Lymphocytes.....	44
Polynucléaires { neutrophiles.....	53
{ éosinophiles.....	3

Ainsi, en six jours de traitement, les accès ont été coupés, l'hématozoaire a disparu, l'hémoglobine et les globules rouges se reforment rapidement, la mononucléose a diminué, le sang tend à redevenir normal. Il semble que la malade soit guérie : elle le croit elle-même. La suite va montrer que si la fièvre est coupée, la céphalée va revenir souvent, à heure fixe, me laissant douter d'une guérison complète, m'obligeant à poursuivre le traitement quotidien par la gentiane et à tenter les antinervins.

2 octobre. — Aujourd'hui, pas de gentiane. A 9 h., T = 37° . A 2 h., T = $37^{\circ}1$. La céphalée commence, toujours sus-orbitaire et devenant frontale : 1 gr. d'antipyrine.

A 5 h. $1\frac{1}{2}$, T = 37° . La céphalée n'a pas sensiblement diminué.

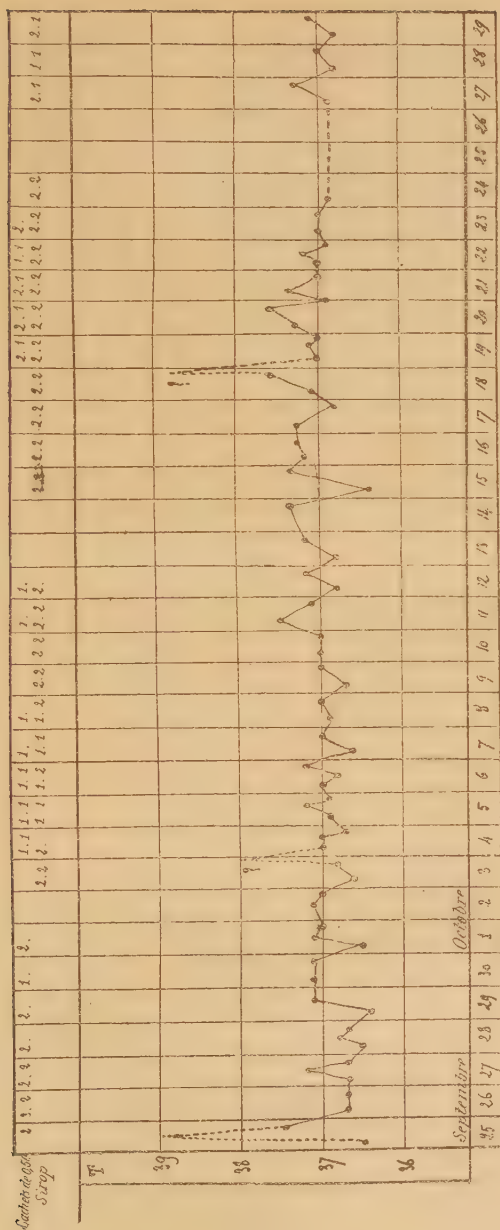


Fig. 6. — Tracé de l'observation V.

Elle dure jusque vers minuit. M^{me} T... ne s'endort, la tête libre, que vers cette heure-là.

3 octobre. — 8 h. 1/2, T = 36°6. La malade commence à prendre le sirop à base de glucosides : 1 cuillerée à soupe à 8 h. 1/2, une à 11 heures. 1 gr. d'antipyrine à 11 heures.

A 3 h., T = 36°9. Toujours pas de fièvre, mais encore céphalée légère vers midi. 2 cuillerées de sirop ce soir.

4 octobre. — La nuit n'a pas été bonne. Il y a eu un peu de fièvre vers les 10 heures du soir, mais sans frisson : un peu de sueur vers 5 h. du matin. Le sommeil a été mauvais. Devant cette menace de rechute, je reviens à la gentiopierine. M^{me} T... a déjà pris 2 cuillerées de sirop ce matin. A 11 heures, un cachet de gentiopierine et 1 gr. d'antipyrine.

A 2 h. 1/2, T = 37°. L'antipyrine n'a pas fait disparaître la céphalée des jours précédents, qui est revenue vers midi, forte. La malade se sent envie de vomir. Un peu de coliques et de diarrhée. 1 gr. de bismuth.

A 5 h. T = 36°7. La céphalée est passée. 1 cachet de gentiopierine au dîner.

J'ai fait un examen du sang en pleine céphalée : je n'ai pas trouvé d'hématozoaire.

Lymphocytes.....	44
Polynucléaires { neutrophiles	54
{ éosinophiles.....	2
Hémoglobine	12.5 0/0.

5 octobre. — Nuit bonne. A 9 h., T = 36°9. 0 gr. 50 de gentiopierine ; 1 cuillerée de sirop en mangeant.

A 3 h., T = 37°2 : Un peu de lourdeur de tête depuis midi. Epistaxis à midi. A 5 h., T = 36°9. Pas de céphalée du tout. En dinant, 0 gr. 50 de gentiopierine et 1 cuillerée de sirop.

6 octobre. — Nuit bonne. A 9 h., T = 37°. 0 gr. 50 de gentiopierine et 1 cuillerée de sirop en déjeunant.

A 2 h. 1/2, T = 36°8. Céphalée depuis midi. Je cherche encore dans le sang si je ne trouverai pas de parasites, et toujours sans succès. La formule leucocytaire accuse une assez forte proportion d'éosinophiles :

Mononucléaires (lymphocytes).....	46
Polynucléaires { neutrophiles	46
{ éosinophiles	8

A 5 h., T = 37°2 : la céphalée a disparu. Au diner, 0 gr. 50 de gentiopierine et 2 cuillerées de sirop.

7 octobre. — A 8 h. 1/2, T = 36°6. A pris vers 7 h. 0 gr. 50 de gentiopierine et une cuillerée de sirop. Voyant que l'antipyrine n'a rien fait contre une céphalée que la gentiane à elle seule n'a pu faire disparaître — mais résistant à l'envie de donner de la quinine, puisque je n'ai pas trouvé d'hématozoaire dans le sang — j'essaie le bromure de potassium contre cette névralgie frontale et sus-orbitaire, post-paludique. Le bromure va dans la suite me donner d'excellents résultats.

Vers 10 heures, M^{me} T... prend 1 gr. KBr. A 3 h., T = 37°. Il n'y a pas eu de céphalée pendant toute la journée. Le soir, 1 cuillerée de sirop.

8 octobre. — A 9 h. matin, T = 36°9. 0 gr. 50 de gentiopierine, 1 cuillerée de sirop, 0 gr. 50 KBr.

A 2 h. 1/2, T = 37°. Pas de céphalée. Le soir, 2 cuillerées de sirop.

9 octobre. — 8 h. 1/2, T = 36°7. 2 cuillerées de sirop le matin et 0 gr. 50 KBr.

A 2 h. 1/2, T = 37°. Pas de céphalée. 2 cuillerées de sirop le soir.

10 octobre. — A 9 h., T = 35°. 2 cuillerées de sirop le matin et 0 gr. 50 KBr.

A 5 h., T = 37°. Pas de céphalée. 2 cuillerées de sirop le soir.

11 octobre. — A 9 h. 1/2, T = 37°5 (M^{me} T... est fatiguée, elle a veillé toute la nuit auprès d'une malade). 2 cuillerées de sirop, 0 gr. 50 KBr et par précaution 0 gr. 50 de gentiopierine.

A 5 h. du soir, T = 37°1. Journée très bonne : ni fièvre, ni céphalée. 2 cuillerées de sirop le soir.

12 octobre. — 0 gr. 50 de gentiopierine, 0 gr. 50 KBr. 2 cuillerées de sirop le matin : rien le soir.

A 9 h., T = 36°8. A 5 h. 1/2, T = 37°2. Journée excellente.

13 octobre. — Rien à prendre aujourd'hui A 9 h., T = 36°8. A 5 h. 1/2, T = 37°2. Journée excellente. Examen du sang : pas d'hématozoaires.

Globules rouges.....	4.910.000
Globules blancs.....	9.500
Hémoglobine	13 4 0/0

Polynucléaires	42
Lymphocytes.....	58

14 octobre. — Pas de traitement. Le soir, à 6 h. 1/2, $T = 37^{\circ}4$. Il n'y a pas eu de fièvre, mais la céphalée est revenue pendant la journée, de midi à 3 heures.

15 octobre. — Je reprends alors le sirop, espérant que cette céphalée tenace passera: 2 cuillerées à 11 h., 2 cuillerées à 5 h. Mais elle a recommencé pendant l'après-midi. Du reste, pas de fièvre; à 8 h. 1/2 du matin, $T = 36^{\circ}4$; à 5 h. 1/2 du soir, $T = 37^{\circ}4$.

16 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir, 1 gr. bromure de potassium. Le matin, $T = 37^{\circ}2$; à 4 h. du soir, $T = 37^{\circ}3$. Il n'y a pas eu de céphalée.

17 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir; 0 gr. 50 KBr. A 9 h., $T = 37^{\circ}3$. A 5 h., $T = 36^{\circ}8$. Pas de céphalée.

18 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir; 0 gr. 50 KBr. A 9 h. 1/2, $T = 37^{\circ}1$. L'après-midi pas de céphalée. Le soir, à 3 h. 1/2, $T = 37^{\circ}6$. Malgré ces $37^{\circ}6$, M^{me} T., se sent parfaitement bien. J'ai le tort de ne pas m'inquiéter et de ne pas prélever de lame de sang.

19 octobre. — A 9 h., $T = 37^{\circ}$. J'ai la désagréable surprise d'apprendre qu'il y eu un accès de fièvre pendant la nuit, assez fort. Il y a eu transpiration à 4 h. du matin. M^{me} T... n'a pas dormi.

Devant cette rechute, je reviens à la gentiopierine. Un cachet à 9 h., un à midi, un à 6 h.; 2 cuillerées de sirop matin et soir. Pas de bromure.

La journée est bonne. A 6 h. du soir, $T = 37^{\circ}1$; je prélève deux lames de sang dont l'examen devait être négatif. A 9 h., $T = 37^{\circ}$ (1).

20 octobre. — 9 h. matin, $T = 37^{\circ}3$. Nuit bonne. Comme la veille, 4 cuillerées de sirop, 1 gr. 50 de gentiopierine en 3 cachets, pas de bromure.

Journée bonne. A 5 h. soir, $T = 37^{\circ}6$. Encore deux lames de sang qui, comme hier, montrent l'absence de tout hématozoaire. A onze heures et demie du soir, $T = 36^{\circ}9$ (1).

21 octobre. — Même traitement intensif que le 19 et le 20.

A 9 h., $T = 37^{\circ}4$. A 5 h. 1/4, $T = 37^{\circ}$. Journée bonne.

22 octobre. — A 9 h., $T = 37^{\circ}$. Crampes d'estomac pendant la

(1) Température prise par M^{me} T... elle-même.

nuit. Même traitement que hier, mais en supprimant le cachet de gentiopierine du matin.

23 octobre. — Même traitement que le 22. A 9 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}$; à 5 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}$. Un peu mal à l'estomac.

24 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ}9$. Crampes d'estomac toute la nuit. Quittant Aleria pour quelques jours, j'interromps tout traitement.

25, 26 octobre. — Rien à signaler.

27 octobre. — Un peu de céphalée dans la nuit du 26 au 27. A 9 h. matin, $T = 36^{\circ}9$.

A 5 h. soir, $T = 37^{\circ}3$. Journée bonne. 2 cuillerées de sirop le matin, 1 le soir.

Globules rouges.....	5.040.000
Globules blancs.....	7.000
Hémoglobine	13.3 0/0

28 octobre. — 1 cuillerée de sirop matin et soir. A 9 h., $T = 36^{\circ}8$; à 4 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}$.

29 octobre. — 2 cuillerées de sirop le matin, 1 le soir. A 10 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}8$; à 4 h., $T = 37^{\circ}1$.

Je conseille de prendre encore 3 cuillerées de sirop pendant huit jours, 2 la semaine suivante, 1 pendant la troisième semaine. Suspendre quelques jours en cas de gastralgie. En cas de céphalée, M^{me} T... prendra 0 gr. 50 à 1 gr. KBr : si la céphalée est rebelle, prendre 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine. Je laisse de la quinine en cas de rechute fébrile. La malade, que je quitte en excellente santé, se considère comme guérie.

Ainsi cette observation, prolongée pendant cinq semaines, nous montre une fièvre quotidienne, datant d'un mois, coupée par la gentiopierine.

Il y a eu une rechute fébrile indéniable dans la nuit du 18 au 19 octobre, peut-être une légère poussée dans la nuit du 3 au 4. L'apyrexie, le reste du temps, a été complète.

Cependant, si la fièvre a été coupée, il y a eu pendant quel que temps encore des céphalées qui, revenant à heure fixe, au moment des anciens accès fébriles, peuvent faire penser à des accès larvés. La gentiane à elle seule a été impuissante

à les faire disparaître : le bromure de potassium en est venu facilement à bout.

L'hématozoaire, représenté par des formes intraglobulaires ou libres, avait disparu du sang de la malade après six jours de traitement. Pendant les heures de céphalée, je n'ai pu l'y trouver, bien que je l'aie recherché à plusieurs reprises.

La formule sanguine s'est améliorée assez vite, mais la lymphocytose a persisté pendant encore longtemps.

ADDENDA. — Voilà certes une observation intéressante et qui pourrait passer pour un succès total de la gentiane. Si, après avoir quitté Aleria, j'avais perdu de vue ma malade, j'aurais pu affirmer la guérison complète. Mais des nouvelles reçues ultérieurement permettent de douter d'un aussi brillant résultat.

Le 16 novembre, on m'écrivait que M^{me} T... avait été reprise de fièvre à partir du 1^{er}; fièvre débutant entre onze heures et midi et durant jusque vers six heures du soir, pas bien forte cependant puisque la malade ne se couchait pas et restait auprès de son feu. Elle prenait 3 cuillerées de sirop quand la fièvre l'a reprise. Du 1^{er} novembre au 26, il n'y a pas eu de traitement; sur mes recommandations réitérées M^{me} T... s'est alors mise au traitement quinique. La guérison a été complète.

Était-ce là une rechute de paludisme? Je n'ai pas vu cette fièvre et je voudrais douter de sa vraie nature. Mais il est bien probable que l'hématozoaire en était la cause. Y a-t-il eu une réinoculation, à la suite de piqûres d'*Anopheles* infectés, dans les derniers jours d'octobre, alors que le traitement a été moins rigoureux qu'avant? C'est possible. Je donne les faits tels qu'on m'a écrit d'Aleria qu'ils s'étaient passés.

Quoi qu'il en soit du dernier chapitre de cette histoire clinique, on ne peut nier l'action bienfaisante de la gentiane chez notre paludique. Si la guérison n'a pas été définitive, l'apyrexie a du moins été maintenue pendant plusieurs semaines.

OBSERVATION VI

Marie-Françoise M..., 47 ans.

A toujours habité Cateraggio. Emigrail ordinairement en août et en septembre : mais depuis trois ans n'a pas quitté la plaine.

C'est une paludique de vieille date. Elle a contracté les fièvres pour la première fois à l'âge de 17 ans, les gardant alors six à sept mois. Depuis, M^{me} M... les a eues fréquemment, une douzaine de fois au moins. Elle les a eues encore en 1902, en 1903, années pendant lesquelles elle n'avait pas «émigré ». Ces fièvres passaient à la longue, traitées irrégulièrement par un peu de quinine et des purgatifs.

Cette année, les fièvres datent du commencement de juillet. Elles reviennent presque chaque jour, débutant ordinairement entre 4 et 5 heures de l'après-midi : autrefois, elles commençaient vers onze heures ou midi, leur heure d'invasion a reculé peu à peu. Au dire de la malade, elles ne sont pas bien fortes : le frisson, peu intense, se traduit par une sensation de froid dans les membres inférieurs et à la région lombaire : la fièvre dure toute la nuit et se termine vers 4 heures du matin par une sueur plus ou moins abondante.

La malade est très fatiguée, la perte de ses forces la préoccupe beaucoup. Elle est toujours couchée vers 6 à 7 heures du soir. Il est impossible, à la voir, de lui attribuer un âge. Elle dort mal, elle n'a plus d'appétit. Pendant la journée il y a assez souvent de la céphalée.

Malgré ce vieux paludisme, je ne trouve pas une rate bien grosse : on la sent qui affleure les fausses côtes, elle les déborde à peine. Il n'y a pas de signe de tuberculose. En somme, il est difficile de dire si c'est là de la cachexie palustre ou une simple fièvre quotidienne, peu intense : la transition entre ces deux types cliniques est du reste insensible.

Il y a un mois, M^{me} M... a pris un peu de quinine. Depuis, rien.

12 octobre. — A 5 h. 1/2, T = 38°5 (fig. 7). La fièvre a commencé vers 4 heures et demie. Prise de sang : pas de croissants, mais formes intraglobulaires de l'hématozoaire, assez nombreuses.

Mononucléaires.....	{	Lymphocytes	42	{ 62
	{	Grands	20	

Polynucléaires.....	<table><tr><td>Neutrophiles</td><td>34</td></tr><tr><td>Eosinophiles</td><td>4</td></tr></table>	Neutrophiles	34	Eosinophiles	4	} 38
Neutrophiles	34					
Eosinophiles	4					

13 octobre. — La fièvre a duré jusqu'à 4 heures du matin, heure où la période de sueur a commencé. Sommeil mauvais et agité.

1 gr. de gentiopirine à 11 heures, au repas; 1 gr. à 3 heures.

A 5 h. 1/2, T = 36°8. Pas de céphalée aujourd'hui. Comme il y a quelques coliques, 1 gr. de bismuth.

14 octobre. — Nuit bonne, sans fièvre ni sueur. Il y a longtemps que la malade n'a si bien reposé.

A 3 h. 1/4, T = 37° : elle prend alors 1 gr. de gentiopirine et 1 gr. de bismuth.

A 6 heures, T = 37°4. La température sublinguale, prise par M^{me} M. à 7 heures du soir, était de 37°3. Nuit excellente : néanmoins il y a un peu de sueur au réveil, à 4 heures du matin. Je ne crois pas qu'il y ait eu fièvre : je vais cependant augmenter les doses de gentiopirine.

15 octobre. — 1 cachet à 7 heures, 2 cachets à midi (une partie du déjeuner est vomie), 1 cachet au dîner.

Le matin à 8 h. 1/2, T = 36°6; le soir à 5 h. 1/2 et à 7 h. (1), T = 36°8. Nuit excellente; ni fièvre, ni sueur.

16 octobre. — 4 cachets (2 gr. de gentiopirine) sont pris comme le 15.

A 8 h. 1/2, T = 36°4; à 5 h. 3/4, T = 36°7 et à 7 h. (1), T = 36°4.

Globules rouges.....	4.180.000
Globules blancs.....	6.500
Hémoglobine.....	11.9 0/0

17 octobre. — 1 cachet à 7 h. du matin; 1 cachet à midi avec 2 cuillerées de sirop; 2 cuillerées de sirop au dîner.

Grandes fatigues pendant la journée. Néanmoins à 5 h., T = 36°6 et à 7 h., T = 37°. Pas de fièvre pendant la nuit.

18 octobre. — 1 cachet et 2 cuillerées à midi; 2 cuillerées le soir.

A 5 h. 1/2, T = 37°1; à 7 h. 1/2, T = 36°8 (1). Pas de fièvre.

19 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir.

A 5 h. 1/4, T = 37°; à 7 h. 1/2 (1), T = 36°7. Pas de fièvre.

20 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir.

(1) Température prise par la malade elle-même.

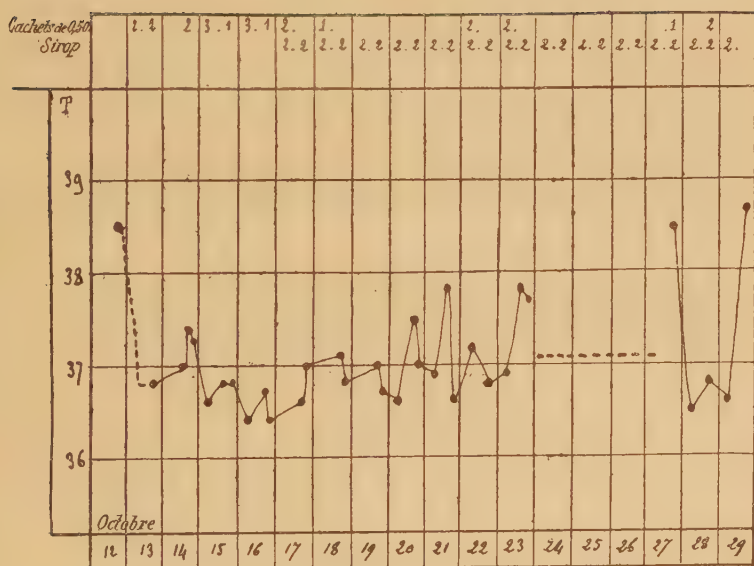


Fig. 7. — Tracé de l'observation VI.

A 9 h. matin, $T = 36^{\circ}6$; le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}5$ et à 7 h. $1/2$, $T = 37$ (1). Nuit bonne, sans fièvre ni sueur.

M^{me} M... voit renaître son appétit : elle mange maintenant toute la journée. Elle est heureuse d'avoir des nuits bonnes. Mais à son gré les forces ne reviennent pas vite ; il y a encore un peu de transpiration le matin au réveil.

21 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir.

A 8 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}9$. Le soir à 5 h. $1/4$, $T = 37^{\circ}8$. Prise de sang : recherche de l'hématozoaire négative. M^{me} M... se sent bien.

A 8 h., $T = 36^{\circ}6$ (1). Nuit bonne, sans fièvre.

22 octobre. — Devant la petite élévation thermique de la veille, je donne, en plus des 2 cuillerées de sirop du matin et du soir, 1 gr. de gentiopirine au déjeuner.

A 5 h. du soir, $T = 37^{\circ}2$. A 7 heures, $T = 36^{\circ}8$ (1).

23 octobre. — 2 cachets à midi, 2 cuillerées de sirop matin et soir.

A 9 h., $T = 36^{\circ}9$; le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}8$ et à 7 h. $1/2$, $T = 37^{\circ}7$ (1).

Voilà une petite poussée thermique, analogue à celle du 21, dont la malade ne s'aperçoit pas, mais qui doit donner l'éveil.

24, 25, 26 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir. Pas eu de fièvre, me dit M^{me} M... quand je rentre à Aleria après une courte absence.

27 octobre. — 2 cuillerées de sirop le matin, 2 le soir.

A 5 h. du soir, $T = 38^{\circ}5$. La fièvre a débuté à 4 heures par un frisson très bien ressenti par la malade. Elle prend 1 cachet de gentiopirine. A 7 heures, $T = 38^{\circ}5$ (1). La sueur s'est montrée à 8 heures et la malade a dormi presque toute la nuit.

Deux lames de sang prélevées à 5 heures révèlent la présence de formes intraglobulaires de l'hématozoaire. C'est une rechute indéniable.

Lymphocytes.....	44
Grands mononucléaires.....	8
Polynucléaires.....	48

28 octobre. — 2 cuillerées de sirop matin et soir ; 2 cachets le soir.

A 9 h., $T = 36^{\circ}5$; à 4 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}8$. Douleurs d'estomac. Nuit bonne, sans fièvre.

(1) Température prise par la malade elle-même.

29 octobre. — 2 cuillerées de sirop ce matin : la malade ne veut plus prendre de cachets qui, dit-elle, lui donnent la nausée.

A 10 heures, $T = 36^{\circ}6$.

Globules rouges..... 4.220.000

Le soir, à 4 heures $1/2$, $T = 38^{\circ}7$ (ce qui n'empêche pas, à cette heure-là, M^{me} M... de manger de bon appétit). Le frisson a été très bien ressenti à 3 h. $1/2$.

Je quitte donc ma malade au moment d'une rechute.

En partant, je lui laisse du sirop de gentiane et de la quinine qu'elle doit prendre en cas de fièvre.

On m'écrivait le 15 novembre que M^{me} M... s'était mise à la quinine aussitôt après mon départ.

Le succès de la gentiane, dans ce cas, a donc été partiel. L'hématozoaire a sommeillé pendant 15 jours de traitement, après quoi nous assistons à deux nouveaux accès de fièvre, bien nets. L'apyrexie a duré le reste du temps : l'action tonique du médicament s'est, de plus, fait sentir de façon remarquable. La guérison, certes, n'a pas été obtenue ; mais pendant deux semaines, tout accès a été coupé.

OBSERVATION VII

Jacques R..., 6 ans.

C'est le second des cinq enfants de M^{me} R... (Observation III). Il est né à Cateraggio et y a toujours habité. Ordinairement il émigre avec ses parents, du 28 juillet au 20 octobre. Cette année, la famille R... n'est pas allée à la montagne.

Il a pris la fièvre le 5 septembre. L'accès quotidien, toujours violent, débute tantôt vers midi, tantôt vers deux heures et se prolonge jusque dans la nuit.

Les trois premiers jours de la maladie, sa mère lui a donné un peu de quinine — sans savoir combien —, et, naturellement, fort peu : la fièvre n'a du reste pas été coupée. Au bout de ces trois jours, l'enfant, comme sa mère, a pris chaque matin un petit verre d'une macération de quelques grammes de quinquina dans un demi-litre d'eau : le résultat a été nul.

Depuis quelques jours, l'accès a tendance à débiter avant l'heure

habituelle et à se prolonger jusqu'au suivant : c'est presque le type continu. Les stades de froid et de sueur ont toujours été peu marqués.

25 septembre. — 10 h. 1/2. On est en pleine fièvre. T : 39°6. Pouls : 120 (fig. 8). Je trouve un enfant abattu, amaigri, faible. Il est roulé dans plusieurs couvertures.

L'accès actuel aurait débuté vers 4 heures du matin. La rate, perceptible à la palpation, débordé les fausses côtes d'un travers de doigt.

Examen du sang. Corps amiboïdes libres, avec nombreux grains de pigment — corps intraglobulaires pigmentés ou non : pas trouvé de croissants. Il y a destruction globulaire intense : certaines hématies, colorées à l'éosine, ne sont plus représentées que par un mince liseré rose.

A 5 heures du soir, T = 38°2. Devant moi l'enfant avale 1 gramme de gentiopicrine, en deux cachets.

26 septembre. — La nuit a été bonne, l'enfant a bien reposé jusqu'à 6 heures du matin : mais la fièvre a repris à cette heure-là. A 9 heures, T : 38°. Le petit malade prend 0 gr. 50 de gentiopicrine.

Nouvel examen du sang. Cette fois je trouve de nombreux croissants. Le sang est profondément infecté : c'est ainsi que pendant que je compte 10 globules blancs, je rencontre 9 croissants, 4 corps amiboïdes libres, 3 corps intraglobulaires. On est donc en présence d'une fièvre grave.

Globules rouges.....	3.450.000
Globules blancs.....	4.000
Polynucléaires.....	40
Monucléaires....	{ Lymphocytes..... 50
	{ Grands et moyens. 40

Dosage d'hémoglobine manqué. Je ne le renouvelle pas dans la suite, répugnant à prendre inutilement du sang à un enfant si malade.

A 1 h. 1/2, fièvre violente. T = 39°5.

A 5 h. du soir, T — 39°6. Le petit Jacques est resté sur son lit toute la journée. Je voudrais lui faire prendre deux cuillerées de sirop il les vomit : il refuse d'avaler 50 centigr. de gentiopicrine mélangés à du miel.

27 septembre. — La fièvre a duré toute la nuit. A 8 h. 1/2 du matin, T = 39°3. J'arrive à faire prendre 1 gr. de gentiopicrine dans du miel.

La fièvre tombe vers onze heures. A 2 h. du soir, $T = 37^{\circ}2$. A 5 heures, $T = 36^{\circ}7$. Serait-ce l'apyrexie espérée? Encore 1 gr. de gentiopicroine et une cuillerée de sirop.

28 septembre. — Au réveil, le père a fait prendre à l'enfant 1 gr. de gentiopicroine, en deux cachets (qu'il commence à bien avaler), mais la fièvre a repris vers 6 heures du matin, moins intense il est vrai que les autres jours. A 1 h. 1/2, je trouve $T = 38^{\circ}4$. Je fais prendre encore 1 cuillerée de sirop; comme il y a eu du dérangement intestinal pendant la nuit (5 garde-robes) j'associe 0 gr. 50 de bismuth.

A 2 h. 1/2, $T = 38^{\circ}3$. A 5 h. 1/4, $T = 38^{\circ}4$. Après un jour d'apyrexie c'est donc encore un jour de fièvre. L'enfant prend ce soir 2 cuillerées de sirop et 1 gr. de sous-nitrate de bismuth.

29 septembre. — La fièvre est tombée hier soir. Ce matin à 8 h. 1/2, $T = 37$. 2 cuillerées de sirop. A 3 h., $T = 37^{\circ}$. Le soir, l'enfant a pris encore 2 cuillerées de sirop. (A 5 h. 1/2 le petit Jacques dormait: pas pris T , mais je me suis assuré qu'il n'y avait pas de fièvre).

30 septembre. — Au matin, $T = 36^{\circ}2$. Il y a eu de la diarrhée pendant la nuit. 1 cachet, 2 cuillerées de sirop, 2 grammes de bismuth.

A 3 h. 1/2, $T = 36^{\circ}$. Intestin normal. Le soir, 1 cuillerée de sirop: pas de fièvre.

1^{er} octobre. — 8 h. 1/2, $T = 36^{\circ}3$. A pris 2 cuillerées de sirop. L'appétit revient depuis quelques jours.

Globules rouges.....	2.990.000
Globules blancs.....	4.300
Mononucléaires (lymphocytes)....	60
Polynucléaires.....	40

La formule sanguine n'a pas changé. Il y a toujours de nombreux croissants; mais je ne trouve plus de corps amiboïdes libres ni de corps intraglobulaires. La gentiane, malgré l'apyrexie obtenue, n'a donc pas encore fait disparaître l'hématozoaire.

A 2 h., $T = 35^{\circ}8$. A 5 h., $T = 35^{\circ}8$ (températures sublinguales). 2 cuillerées de sirop le soir.

2 octobre. — Il y a eu de la diarrhée pendant la nuit. Deux cuillerées de sirop que le père a données ce matin ont été vomies. A 8 h. 1/2, $T = 35^{\circ}8$. 2 grammes de bismuth dans la journée; je suspens la gentiane aujourd'hui.

A 2 h. 1/2, $T = 36^{\circ}$. Le soir, à 5 h. 1/2, il n'y a pas de fièvre.

3 octobre. — 1 cuillerée de sirop le matin, une autre le soir. De

0,05 de santonine : les parents m'ont raconté que le petit Jacques « a des vers » ; pas d'expulsion de parasites, ce que j'aurais dû prévoir, n'ayant jamais trouvé d'éosinophiles dans le sang.

Journée d'apyrexie : à 8 h. $1/2$, $T = 35^{\circ}8$; à 5 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}3$.

4 octobre. — 1 cuillerée de sirop le matin, 1 cuillerée de sirop le soir.

Encore apyrexie complète. A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ}3$. A 5 h. du soir, $T = 37^{\circ}$. Le petit malade, pour la première fois depuis un mois, a quitté la maison et a été jouer dehors. Mais il est toujours pâle, maigre, sans forces ; l'état général, qui pourtant semble s'améliorer, ne me satisfait pas.

5 octobre. — Ce matin il a pris 1 cuillerée de sirop. A 9 h., $T = 37^{\circ}3$. Cette température, pour l'enfant, étant un peu plus élevée que la normale, je fais avaler devant moi 0 gr. 50 de gentiopirine.

A 3 h., l'enfant dort paisiblement : il a joué dehors toute la matinée et s'est jeté sur son lit à 2 h. Il n'a pas eu de fièvre.

A 5 h. $1/2$, la peau est fraîche, mais je constate, non sans étonnement, que la température centrale est bien plus élevée que la température périphérique : $T = 38^{\circ}5$. A la cuillerée de sirop que le petit Jacques prend ce soir, j'ajoute 0 gr. 50 de gentiopirine.

6 octobre. — Nuit bonne. A 8 h. du matin, $T = 36^{\circ}4$. Une cuillerée de sirop.

Mais à 2 h. $1/2$, $T = 39^{\circ}6$. L'enfant a joué dehors toute la matinée. Il a été pris de frisson à 1 h. et s'est couché. Un examen de sang ne me montre plus un seul croissant, mais un grand nombre de corps intraglobulaires et de grands corps amiboïdes, libres, pigmentés. La gentiane, chez mon petit malade, n'est pas venue à bout de l'hématozoaire ! Et à 5 h. du soir l'enfant a $40^{\circ}1$. Malgré cet état fébrile, il dine et prend encore une cuillerée de sirop.

7 octobre. — La fièvre a duré une partie de la nuit. Ce matin elle est tombée : $T = 36^{\circ}7$. Mais le soir à 3 h., $T = 38^{\circ}2$ (pouls 132) ; à 5 h., encore $38^{\circ}2$. Je fais encore prendre 1 cuillerée de sirop et un cachet. C'est la dernière tentative de traitement à la gentiane. Depuis le 25 septembre l'hématozoaire n'a pas quitté le sang du petit Jacques et voulant le guérir avant tout, je cesse une expérience dont il ferait les frais : son mauvais état général, sa déglobulisation intense me font un devoir de recourir à la quinine. Ma dernière satisfaction a été d'amener un accès de 40° à ne pas dépasser $38^{\circ}2$.

8 octobre. — La mère a encore fait prendre une cuillerée de sirop au réveil. A 9 h. $1/2$, $T = 36^{\circ}5$. Je fais avaler 50 centigr. de chlorhy-

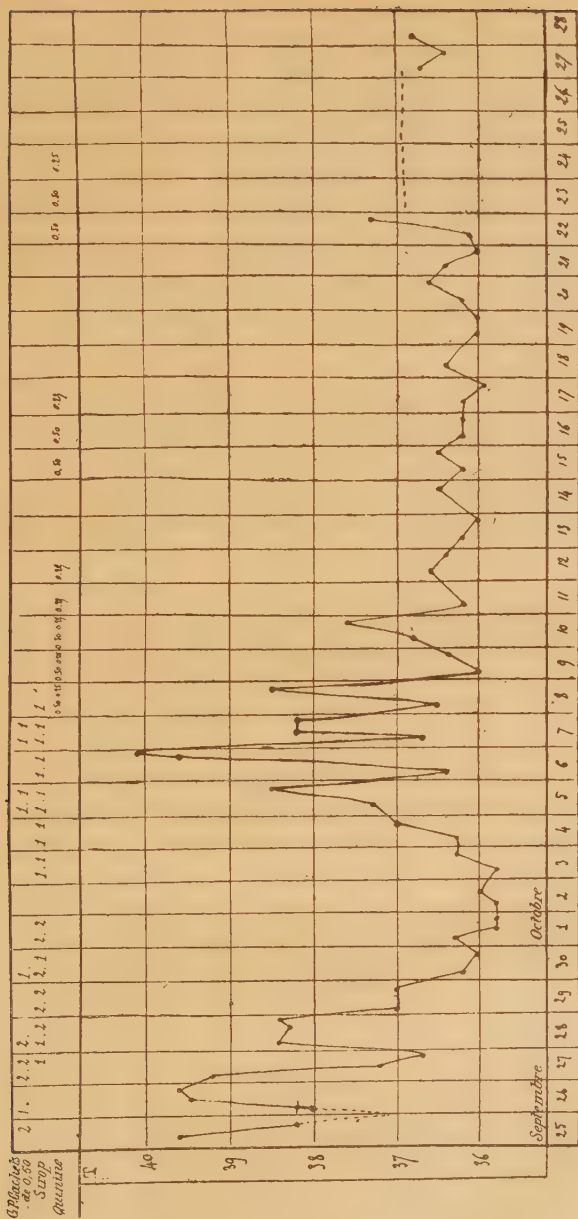


Fig. 8. — Tracé de l'observation VII.

drate de quinine : cette dose n'empêche pas la fièvre de recommencer à midi.

A 5 h., l'enfant a encore la fièvre ($T = 38^{\circ}5$) ; il devait la garder jusqu'à minuit. Il prend encore 0 gr. 25 de quinine. La quinine, le premier jour, n'a donc pas coupé l'accès.

9 octobre. — A 8 h. 1/2, $T = 36^{\circ}$; 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine. Journée bonne. A 5 h. du soir, $T = 36^{\circ}4$; encore 0 gr. 25 de quinine.

10 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ}8$; 0 gr. 50 de quinine.

Le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}6$. Il y a eu un petit frisson vers 4 h. Encore 0 gr. 25 de quinine.

11 octobre. — A 9 h. matin, $T = 36^{\circ}2$. L'enfant prend 0 gr. 25 chlorhydrate de quinine. Le soir il dort sans fièvre ; la journée a été excellente.

Un examen de sang, fait le matin, ne me montre plus un seul croissant : il n'y a plus que quelques très rares corps intraglobulaires, petits.

12 octobre. — 0 gr. 25 de quinine le matin. Apyrexie complète : à 9 h., $T = 36^{\circ}6$; à 5 h. 1/2, $T = 36^{\circ}4$.

13 octobre. — Pas de médicaments. Pas de fièvre. A 9 h., $T = 36^{\circ}2$; à 5 h. 1/2, $T = 36^{\circ}$.

14 octobre. — Pas de médicaments. Pas de fièvre. A 3 h. 1/4, $T = 36^{\circ}5$.

15 octobre. — D'après la méthode préconisée par LAVERAN, je reprends le traitement à la quinine : 0 gr. 50 de chlorhydrate. $36^{\circ}2$ le matin, $36^{\circ}5$ le soir. L'apyrexie va se maintenir jusqu'à la fin de mon séjour à Aleria.

16 octobre. — 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine. A 8 h. 1/2, $T = 36^{\circ}2$. A 5 h. 1/2, $T = 36^{\circ}2$.

17 octobre. — 0 gr. 25 de quinine. A 9 h., $T = 36^{\circ}$. A 5 h., $T = 25^{\circ}9$.

18 octobre. — Pas de quinine. A 9 h. 1/2, $T = 36^{\circ}4$. Pas de fièvre le soir.

19 octobre. — $T = 36^{\circ}$ matin et soir.

20 octobre. — A 9 h. 1/2, $T = 36^{\circ}2$; à 5 h., $T = 36^{\circ}6$.

21 octobre. — A 9 h., $T = 36^{\circ}4$; à 5 h., $T = 36^{\circ}$.

L'état général s'améliore à vue d'œil. Les forces reviennent, l'appétit renaît, la gaieté a fait place à l'abattement. Le petit Jacques joue toute la journée au soleil. Sous l'influence de la quinine j'assiste à

une véritable transformation d'un être chétif en un enfant qui prend goût à la vie et qui paraît maintenant hors de danger.

22 octobre. — Nouveau traitement à la quinine : 0 gr. 50 de chlorhydrate. A 8 h. 1/2, T = 36°1, à 5 h. 1/2, T = 37°3.

23 octobre. — 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine.

24, 25, 26 octobre. — Bonne santé.

27 octobre. — 9 h. matin, T = 36°7; 5 h. soir, T = 36°4.

28 octobre. — 9 h. matin, T = 36°7.

Globules rouges.....	4.080.000
Globules blancs.....	5.000
Hémoglobine.....	9 p. 100

Ainsi, grâce à la quinine, la globulisation a été rapide et intense. Le taux de l'hémoglobine est encore bien faible : mais j'ai bon espoir que cette anémie disparaîtra vite.

Le petit Jacques suivra encore le traitement suivant : 1^{er} et 2 novembre, 0 gr. 50 de quinine, 3 novembre, 0 gr. 25; 8 novembre, 0 gr. 50 de quinine; 9 et 10 novembre, 0 gr. 25.

Des nouvelles envoyées les 16 et 28 novembre et le 8 janvier m'ont confirmé la guérison complète, sans rechute.

Cette histoire clinique, intéressante à plus d'un point de vue, peut se résumer en trois phases. Dans la première, il y a trois jours de lutte avec la gentiopicroïne : pendant ces trois jours, un accès sur trois a été coupé. Puis nous assistons à six jours d'apyrexie qui nous donnent un moment l'espoir d'une guérison. Enfin rechute grave devant laquelle on abandonne la gentiane pour employer la quinine : ce dernier alcaloïde, bien que ne coupant pas le premier accès, amène l'apyrexie absolue et l'amélioration rapide de notre petit malade.

Il y a donc eu un insuccès de la gentiane dans le traitement de cette fièvre quotidienne. A-t-il été absolu? Non, puisqu'un certain nombre d'accès ont été supprimés. Plusieurs causes peuvent expliquer l'échec final. Nous avons affaire à un enfant chétif dont la résistance organique était bien faible et qui était une proie facile pour le paludisme. La déglobulisation intense, la diminution extrême du chiffre de l'hémo-

globine, la perte des forces et de l'appétit étaient pour nous des causes d'insuccès contre lesquelles il était peut-être téméraire de lutter avec un médicament dont, au premier jour de notre arrivée à Aleria, nous ignorions totalement la valeur thérapeutique. Nous ne regrettons pas néanmoins cette tentative de traitement qui montre bien que, chez un sujet fortement atteint, il faut employer uniquement la quinine, longtemps et méthodiquement.

D'autre part, le traitement à la gentiane n'a probablement pas été assez intensif, ni assez prolongé. Assistant rapidement à la chute de la fièvre, j'ai cru pouvoir diminuer assez vite les doses de gentiopicroïne et d'extrait de gentiane. Ce fut un tort, d'autant moins pardonnable qu'au troisième jour d'apyrexie je constatais encore des croissants dans le sang de l'enfant et que c'était là un signe de danger toujours présent. Nous avions comme excuse la difficulté d'administration de ce médicament si amer, chez un petit malade qui le prenait avec répugnance, le vomissant parfois, et d'autre part l'irritation intestinale que nous ne savions pas encore éviter en donnant, comme nous l'avons fait plus tard, la gentiane uniquement au moment des repas.

Enfin, au point de vue bactériologique, il faut noter que dans ce cas le sang était profondément infecté. L'hématozoaire, on l'a vu par les chiffres cités, y pullulait : et, à côté des formes amiboïdes, on trouvait en grande quantité les croissants, qui, de l'avis général, sont les formes parasitaires les plus difficiles à détruire. Remarquons cependant que si ces derniers se rencontraient encore au 3^e jour d'apyrexie, on ne les retrouvait plus au moment de la rechute ; ils avaient fait place aux formes amiboïdes, intra ou extra-globulaires ; la gentiopicroïne — on l'a vu à d'autres observations — est donc parfaitement capable de les faire disparaître.

OBSERVATION VIII

P... (Joseph-Mathieu), 17 ans.

Habite Cateraggio.

A les fièvres depuis trois ans. Quand il les a contractées, elles ont d'abord été quotidiennes pendant quelques mois, puis elles ont pris le type quarte (je ne puis préciser les dates, P... ne se les rappelle pas). Actuellement les accès sont de type indéterminé : ils reviennent de temps en temps, tantôt quotidiens, tantôt à intervalles plus ou moins rapprochés ; ils se produisent en n'importe quelle saison, été comme hiver ; cependant, cette année, du 15 avril au 15 mai, il n'y a pas eu de fièvre et P... s'est cru, à ce moment-là, guéri. Ils reviennent ordinairement l'après-midi, mais peuvent aussi débiter au commencement de la nuit. Leur intensité est très variable : quand la fièvre est trop forte et que P... est à Cateraggio, il se couche ; mais la plupart du temps il continue à courir la campagne, flânant, pêchant et chassant, ou à travailler la terre, sans s'inquiéter de son état. Souvent il ne se rend compte de la fièvre, me dit-il, que par le frisson plus ou moins intense qui précède le stade de chaleur.

Le traitement a été nul : de temps en temps, rarement, quand il a eu quelques accès par trop violents, P..., écoutant les conseils paternels, prend un peu de quinine, sans mesure, jamais plus d'un ou deux jours de suite : elle est trop amère et il ne l'aime pas. C'est pourtant un garçon intelligent, qui devrait comprendre la nécessité de se soigner : mais, il est habitué à sa fièvre, et, bel insouciant, il n'y attache pas grande importance, espérant bien la voir partir toute seule. Le teint est bistré, les muqueuses sont pâles : l'anémie ne paraît cependant pas très intense. L'appétit est excellent. Petit et d'apparence délicate, il est encore assez vigoureux ; il semble plus jeune que son âge.

P... me donne sur les derniers temps de sa maladie les renseignements suivants que son père me confirme. Du 1^{er} au 18 septembre, période fébrile, l'accès revenant presque chaque jour : il n'y a eu pendant ce temps que deux ou trois jours d'apyrexie. Du 18 au 29 septembre, il n'y a pas eu de fièvre. Les 29 et 30 septembre, le 1^{er} octobre, l'accès est revenu chaque après-midi, régulier et vio-

lent, obligeant le petit malade à se coucher : il débute entre deux et trois heures par un grand frisson ; la période de sueur commence vers six heures du soir. Un peu de quinine, il y a un mois, le 1^{er} septembre ; depuis, rien.

2 octobre. — Je vois P... pour la première fois à 3 h. du soir. Il se promène dans Cateraggio, mais vient d'avoir un frisson et s'apprête à rentrer chez lui. Ses mains et son visage sont glacés. Je cause avec lui quelques instants ; il me dit que la fièvre vient : la peau est devenue brusquement sèche et brûlante. $T = 39^{\circ}5$ (fig. 9). Le fiévreux va se coucher. Prise de sang à 3 h. :

Mononucléaires	{ Lymphocytes.....	60
	{ Grands mononucléaires..	3
Polynucléaires.....		34
Eosinophiles..		3

C'est bien là un sang de paludique. Je n'arrive cependant pas, ce jour-là, à trouver d'hématozoaire dans mes préparations.

A 5 h. 1/2, P... est couché, enfoui sous les couvertures. La sueur ruisselle sur son visage, $T = 39^{\circ}7$. La rate est énorme : elle descend, dans la fosse iliaque gauche, jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure ; elle arrive à trois travers de doigt de la ligne blanche ; elle est très dure, n'est pas douloureuse.

A prendre 1 gramme de gentiopicroine en 2 cachets, ce soir, à 8 h. et 9 h.

3 octobre. — A 9 h. matin, $T = 36^{\circ}7$. 2 cachets à 9 h. 1/2 et 10 h. 1/2.

A 4 h. soir, $T = 37^{\circ}2$. A 5 h. 1/2, $T = 36^{\circ}9$. Prend 2 cachets à 6 h. et 7 h.

4 octobre. — 2 cachets à 10 h.

A 2 h. 1/4, $T = 37^{\circ}2$. 2 cachets ce soir en dinant.

5 octobre. — A 8 h. 1/2 du matin, $T = 36^{\circ}4$. Doit prendre 2 cachets à 9 h. et 10 h. (le second a été vomé).

A 3 h., $T = 37^{\circ}2$. P... est mal en train. Il avale un cachet devant moi. A 5 h. 1/2, je le retrouve couché avec une fièvre violente : $T = 39^{\circ}8$. Les deux jours d'apyrexie précédents, succédant à 4 jours de fièvre, n'ont été qu'une accalmie et m'avaient donné trop tôt l'espoir d'un succès. Prise de sang à 5 h. 1/2. Pour toute une lame, je ne trouve que quelques petits corps intraglobulaires, pig-

mentés, et un grand corps amiboïde libre, pigmenté. Pas de croissants.

6 octobre. — A 8 h. 1/2, T = 37°. 1 gr. de gentiopicrine en deux cachets.

A 3 h., T = 36°8. A 5 h. 1/2, T = 37°. Le malade ne prend, ce soir, qu'un cachet au lieu de deux que je lui laisse.

7 octobre. — A 9 h., T = 36°4; 0 gr. 50 de gentiopicrine. Il ne prend pas son second cachet à midi.

A 3 h. 1/2, T = 37°1. Un cachet en dînant. A 5 h., T = 36°8.

8 octobre. — Le matin le malade ne prend qu'un cachet, au lieu de deux ordonnés. Il prétend qu'ils lui donnent des nausées.

Quand je le revois, à 5 h. du soir, T = 38°. Il se promène, mais commence à avoir quelques petits frissons dans les bras, les jambes, le long de la colonne vertébrale. Il avale un cachet devant moi et dîne aussitôt, de bon appétit comme à l'ordinaire, mais ne prend pas sa température en se couchant, malgré ma recommandation. Le lendemain matin il m'affirme qu'il n'a pas eu de fièvre, il a bien dormi. Je considère pourtant que la soirée du 8 octobre est marquée par un accès de fièvre : il est passé inaperçu du malade, mais le frisson à 5 h. du soir et la température de 38° me font considérer que l'accès, peut-être léger, a été réel.

9 octobre. — A 9 h., T = 36°4, 1 cachet en déjeunant.

A 5 h. du soir, T = 36°7, 1 cachet en dînant.

10 octobre. — A pris un cachet ce matin (au lieu de deux laissés), un le soir. A 5 h., T = 36°7.

11 octobre. — A 9 h. 1/2, T = 36°7. Craignant de me trouver en présence d'une fièvre quarte (accès des 5 et 8 octobre), je fais prendre deux cachets à onze heures en déjeunant, et je recommande d'en prendre encore deux vers 3 h. et 4 h. : ceux-ci ne sont pas avalés.

A 5 h. du soir, T = 37°9. Quelques petits frissons. Prise de sang : corps intraglobulaires pigmentés, petits ou grands, pas très nombreux. Un cachet est avalé devant moi. P... dîne de bon appétit à 5 h. 1/2, et quand il se couche à 8 h. prend lui-même sa température sublinguale : T = 38°9. Et pourtant le lendemain il me dit qu'il ne s'est pas aperçu de sa fièvre !

12 octobre. — A 2 h. 1/2, T = 36°7. A 5 h. 1/2, T = 36°7. Prend 2 cachets le soir.

13 octobre. — A 9 h. du matin, $T = 36^{\circ}4$. Un cachet à 7 heures, un autre à midi, un troisième vers 4 heures.

A 5 h. 1/2, $T = 38^{\circ}$. P... se promène et quand je lui demande s'il n'a pas ressenti quelque frisson me dit s'apercevoir seulement de la fraîcheur du soir. La peau est normale. Mais à 7 heures, $T = 38^{\circ}7$: cette fois le petit malade a bien senti sa fièvre qui a duré une partie de la nuit.

14 octobre. — Puisque la gentiopicroïne à elle seule est incapable de guérir ce paludisme invétéré, le glucoside amorphe qui l'accompagne dans l'extrait alcoolique aura-t-il plus d'efficacité ? J'essaie de faire prendre à P... deux cachets à 8 heures et midi, en lui recommandant d'y joindre chaque fois 2 cuillerées de sirop : mais il trouve la préparation trop amère, et me la rend sans vouloir en user.

A 10 heures, $T = 37^{\circ}2$. Mais le soir à 6 heures, $T = 39^{\circ}$: notre petit malade, au reste, ne s'est pas aperçu de sa fièvre, il ne devait la ressentir que dans le courant de la nuit.

La bataille est donc perdue avec la gentiane. Je ne l'ai prolongée si longtemps que parce que le sujet fait sa fièvre sans presque s'en apercevoir, sans en souffrir ; le fait se rencontre parfois chez les vieux paludéens. Je recours désormais à la quinine.

15 octobre. — 1 gr. de chlorhydrate de quinine, le matin. Le soir à 5 h., $T = 36^{\circ}9$.

16 octobre. — 1 gr. de chlorhydrate de quinine. Le soir à 5 h., $T = 37^{\circ}4$. P... a eu la fièvre pendant la nuit, me dit son père le lendemain matin : il l'a trouvé brûlant dans son lit. Quant au jeune homme, il dormait et ne se rappelle rien.

17 octobre. — 1 gr. de chlorhydrate de quinine. A 5 h. soir, $T = 37^{\circ}$.

18 octobre. — 0 gr. 50 de quinine.

19 octobre. — Pas de médicaments. Le soir à 5 h. 1/2, $T = 37^{\circ}$.

20 octobre. — Pas de traitement.

21 octobre. — Le soir, $T = 37^{\circ}2$. P... me dit qu'il a eu la fièvre pendant la nuit du 20 au 21. Je n'ai pu le rencontrer le soir du 20 octobre.

22-27 octobre. — P... part à la montagne, le 22, faire la provision habituelle de châtaignes. Il ne redescend que le 27. Naturellement il ne se soigne pas pendant ce temps. Il n'a pas eu de fièvre, m'assure-t-il, pendant son « émigration ».

27 octobre au soir, $T = 37^{\circ}$.

28-29 octobre. — 1 gr. de chlorhydrate de quinine chaque jour. Le 29 au matin, $T = 36^{\circ}8$. Demain matin, le malade prendra encore 0 gr. 50 de quinine.

Je lui laisse en partant des cachets de chlorhydrate de quinine, de 50 centigrammes chacun : la quinine ainsi présentée ne lui répugne pas. Chaque semaine, pendant un mois, il prendra, le lundi et le mardi, 1 gr. de quinine, 50 centigrammes le mardi. Peut-être ainsi, par un traitement méthodique et prolongé — s'il est suivi — P.... guérira-t-il un paludisme qui n'avait jamais été soigné.

A la date du 16 novembre, il n'y avait pas eu de rechute.

L'histoire de ce garçon de 17 ans est un échec complet de la gentiane. Deux accès ont peut-être été coupés par elle les 3 et 4 octobre, après 4 jours de fièvre quotidienne ; les accès ultérieurs ont peut-être été moins violents. Mais les rechutes ont été si nombreuses qu'il faut reconnaître son impuissance dans le cas actuel.

Les doses employées ont-elles été trop faibles ? C'est possible : mais l'indocilité du sujet ne m'a pas permis de pousser le traitement aussi vigoureusement que je l'aurais voulu. Remarquons aussi que nous avons affaire à un paludisme vieux de 3 ans, à marche irrégulière, qui n'avait jamais été traité. C'est à la quinine seule qu'il faut avoir recours dans des cas analogues.

En résumé, si l'on met à part l'observation VIII, on voit que les glucosides de la gentiane ont toujours coupé les accès de fièvre intermittente. Ceci est un fait indéniable ; et même l'insuccès relaté dans l'observation VII pourrait ne pas passer pour un échec absolu.

La guérison du paludisme complète, définitive, a-t-elle été obtenue ? Oui, assurément, dans les observations I, II, III et IV. Dans l'observation V, nous avons assisté pendant un mois à une apyrexie qui nous a fait croire à une guérison :

on a vu comment, après notre départ, des phénomènes fébriles se sont de nouveau montrés. Dans l'observation VI, il y a eu rechute au bout de 15 jours : le traitement à la gentiane continué plus longtemps aurait peut-être amené un résultat plus satisfaisant. Enfin, dans l'observation VII nous avons volontairement interrompu une médication qui avait pourtant donné des résultats encourageants : le danger nous faisait un devoir de recourir à la quinine.

Les glucosides de la gentiane arrivent donc toujours à couper des accès de fièvre paludéenne : ils peuvent à eux seuls amener la guérison du paludisme. Qu'ils soient moins actifs que la quinine, nous sommes le premier à le reconnaître : et nous ne voudrions pas comparer comme puissance et rapidité d'action la gentiopicroïne à cet alcaloïde. Il n'en est pas moins vrai que la gentiane est un fébrifuge qu'il ne faut ni oublier, ni dédaigner, et qui, dans des cas où la quinine n'a pas donné tout le succès attendu, peut être appelée à rendre des services.

La constatation de l'hématozoaire a été faite dans six de nos observations. Trois fois nous avons eu affaire aux corps en croissants, réputés les plus difficiles à guérir : ils avaient disparu du sang de nos malades au bout de trois jours dans un cas (II), au bout de sept dans l'autre (I) : ils n'étaient plus présents dans le sang du petit Jacques (VII) au moment de la rechute. La lutte semble avoir été plus difficile contre les formes amiboïdes ou intraglobulaires.

La lymphocytose a persisté longtemps, alors que l'hématozoaire avait disparu du sang périphérique. Il faut voir là un phénomène analogue à celui qui se passe quand on donne de la quinine aux paludéens : il n'y a pas de variation brusque dans l'équilibre leucocytaire, alors que la fièvre a disparu depuis quelque temps déjà. Nous nous sommes assuré que chez l'homme sain l'usage de la gentiopicroïne n'amène pas de

changements dans les proportions relatives des diverses variétés de leucocytes.

La dose de gentiopierine capable de couper un accès est assez variable et ne peut être fixée de façon rigoureuse : nous avons réussi avec 1 gr. dans certains cas et nous avons échoué avec 2 gr. et 2 gr. 50 dans d'autres. La dose de 1 gr. 50 à 2 gr. paraît cependant propre à couper la majorité des accès. On la prendra plusieurs heures avant l'arrivée probable de la fièvre, afin d'entraver les phases de segmentation de l'hématozoaire.

Pourrait-on, comme pour la quinine, prendre ce glucoside à intervalles plus ou moins éloignés ? C'est très probable : mais nous n'avons pas osé tenter l'expérience et nous avons donné des doses quotidiennes de gentiane à nos malades : nous tenions avant tout à la guérison et nous ne nous sentions pas assez sûr de notre médication pour risquer des rechutes.

Nous avons l'impression que le glucoside amorphe est moins actif que le glucoside cristallisé. Ce n'est là qu'une opinion, car il aurait fallu traiter un cas uniquement avec de la gentiamarine. L'extrait titré que nous avons employé en sirop contenait des poids égaux de glucosides amorphe et cristallisé. L'action de la gentiopierine a été avantageusement prolongée par l'emploi de ce sirop.

On a vu les petits écueils de la médication et le moyen de les éviter : par l'association de la gentiopierine aux aliments on supprime toute irritation intestinale ; en suspendant de temps en temps l'usage de l'extrait, on n'aura pas à craindre les douleurs d'estomac qui se montrent à la longue. Nous conseillerions même, à cette fin, d'employer un extrait alcoolique repris par l'eau et ainsi débarrassé des graisses et des glucosides insolubles ; celui dont nous nous sommes servi contenait encore les substances précitées, ce qui pouvait être une cause d'irritation pour la muqueuse stomacale.

CHAPITRE V

Usages thérapeutiques.

La gentiane est rangée dans le groupe des amers purs (par opposition aux amers aromatiques, astringents, purgatifs et spastiques). On l'emploie ordinairement pour combattre l'anorexie, c'est-à-dire pour réveiller une sensation toute subjective : l'appétit, et pour augmenter la sécrétion d'un suc gastrique qu'on soupçonne d'être ralentie. Son usage est donc indiqué dans l'anachlorhydrie, dans l'hypochlorhydrie et l'hypoepsie, dans les dyspepsies par atonie de la musculature et de la muqueuse stomacales : il est contre-indiqué dans les hyperchlorhydries.

On l'emploie comme tonique chez les anémiés, les cachectiques, les convalescents : le réveil des fonctions digestives a la meilleure influence sur l'ensemble des fonctions générales.

On la prescrit d'habitude sous forme de sirop, de teinture, d'infusion ou de décocté, de masses pilulaires, que l'on fait prendre 15 à 30 minutes avant les repas. On alterne du reste l'emploi de la gentiane avec celui des autres amers, l'estomac semblant s'accoutumer assez vite à tel ou tel d'entre eux et réagir moins bien aux excitations qu'on en attend. Par le choix d'un régime approprié et, s'il est nécessaire, d'autres agents médicamenteux, le médecin complète les heureux effets d'une médication apéritive.

Ajoutons que la médecine vétérinaire fait une grande con-

sommutation de gentiane : ses indications chez les animaux sont sensiblement les mêmes que chez l'homme.

Il est regrettable, par contre, de voir cette plante faire la base de certaines liqueurs alcooliques qui ne font qu'entretenir et développer chez ceux qui en font usage des habitudes néfastes que l'hygiène et la médecine ne sauraient trop réprouver.

Nous avons montré plus haut les propriétés purgatives de la gentiopicrine : nous avons insisté sur ses propriétés anti-périodiques dans le traitement des fièvres intermittentes. Ce glucoside chez l'homme sain ne s'est pas révélé comme antithermique : l'est-il chez le fébricitant ? Des expériences faites chez deux tuberculeux, à la fin de la 2^e période et à fortes oscillations thermiques, ne nous ont pas donné de résultats encourageants. Chez l'un d'eux, la prise de 1 gr. 50 gentiopicrine a été suivie d'une hémoptysie, avec exagération de la poussée fébrile ; chez l'autre, les mêmes doses, prises au repas de midi, pendant deux jours, ont bien abaissé la température de 39° et 38°4 le matin à 38° le soir, mais encore au prix de crachats hémoptoïques. Il eût été imprudent de poursuivre semblables essais.

Cette action congestive qui s'est ainsi manifestée au niveau du poumon, qui se montre si nette le long de l'intestin, semble devoir se retrouver encore au niveau de l'utérus. On lit dans les auteurs du XVIII^e siècle (TOURNEFORT, LÉMERY, VICAT) que la gentiane « provoque les mois aux femmes ». Nous avons vu la gentiopicrine amener six jours avant l'époque attendue un écoulement menstruel abondant chez une femme de 40 ans indemne de toute affection utérine (doses : 2 gr. 50 et 2 gr.) ; dans un autre cas, une aménorrhée transitoire chez une jeune fille de 20 ans a cédé devant l'emploi quotidien de 1 gr. gentiopicrine. Peut-être y aurait-il là des recherches nouvelles à poursuivre.

Rappelons enfin que la gentiane jouissait autrefois d'une réputation d'antigoutteux : on vantait la poudre du duc de Portland (gentiane, aristoloche, chamædrys, petite centaurée); il est probable qu'elle n'agit là — si elle agit — que contre la dyspepsie qui accompagne presque toujours la goutte : *gouting-indigestion* des Anglais (FONSSAGRIVES). On l'a employée jadis comme « bon remède contre les morsures du chien enragé et des autres bêtes venimeuses, pour résister au venin » (LÉMERY, 1733, *Dict. univ. des drogues simples*, p. 383) : voilà certes des assertions qui font prendre en défiance la vieille pharmacopée, si souvent trop crédule. On l'a vantée aussi comme vermifuge : pour notre part, nous n'avons retiré aucun résultat de la gentiopicine quand nous avons voulu débarrasser un sujet des ascaris dont il était porteur. On s'est servi de sa poudre pour « nettoyer, guérir les playes et préserver de la pourriture »; « cette plante est du nombre de nos meilleurs antiseptiques », écrivait VICAT, en 1776 (1). Nos antiseptiques modernes et nos procédés de pansement ont fait oublier depuis longtemps ces problématiques propriétés. A la place de nos lamineuses actuelles on s'est longtemps servi de la racine sèche de gentiane pour dilater les trajets fistuleux ; le chirurgien italien MAGGI, en 1552, en faisait déjà usage ; la propriété des matières pectiques de se gonfler au contact de l'eau justifie parfaitement cet emploi.

PHARMACOLOGIE

On ne se sert actuellement que de la gentiane sèche et d'extraits aqueux faits avec cette racine. Nous avons montré combien cette pratique est mauvaise, et combien il serait préférable de recourir à un extrait alcoolique fait avec de la gentiane fraîche : on aurait ainsi des préparations d'où la

(1) Matière médicale tirée de Haller, tome I^{er}, p. 214.

gentiopicroïne n'aurait pas disparu et dans lesquelles on titrerait les glucosides par la méthode que nous avons indiquée.

Les préparations inscrites au Codex sont :

La poudre de gentiane ;

La tisane de gentiane : 5 gr. racine incisée pour 1000 gr. d'eau, macération à froid de 4 heures ;

L'extrait de gentiane : extrait mou, obtenu par double macération à froid de 1 partie gentiane dans 8 parties d'eau ;

Le sirop de gentiane : avec macération de la racine sèche ;

La teinture de gentiane : 1 partie poudre pour 5 parties alcool à 60°.

Le vin de gentiane : 30 gr. racines pour 1000 gr. vin rouge additionnés de 60 gr. alcool à 60°.

Les doses sont : poudre, 0 gr., 50 à 5 gr. ; extrait, 0 gr. 20 à 2 gr. ; sirop, 10 à 100 gr., teinture, 2 à 50 gr. ; vin 60 à 120 gr. (GILBERT et YVON).

La gentiane entre dans les préparations composées suivantes encore inscrites au Codex :

La teinture de gentiane alcaline ou élixir amer de Peyrilhe (10 parties de poudre de gentiane, 3 de carbonate de potasse, 300 d'alcool à 60°) ;

La teinture d'aloès composée ou élixir de longue vie ;

La teinture d'absinthe composée ou élixir stomachique de Stoughton ;

Le sirop antiscorbutique de Portal ;

Le diascordium ;

La thériaque.

On trouvera dans les formulaires toute une série de préparations où entre encore la gentiane.

CHAPITRE VI

Gentiopicroine et maladie du sommeil.

La maladie du sommeil, qui sévit sur l'Afrique intertropicale, est, comme le paludisme, une maladie à protozoaires. Elle est causée par la présence dans l'organisme (sang, liquide céphalo-rachidien...) du *Trypanosoma gambiense*, flagellé découvert en 1901 par FORDE et DUTTON. Les travaux récents de BRUMPT et des missions portugaises et anglaises (BETTENCOURT, LOW, CASTELLANI, BRUCE...) ont fixé la symptomatologie de cette trypanosomiasse et montré que le redoutable parasite est transporté des individus malades aux individus sains par les mouches Tsé-tsé, en particulier *Glossina palpalis*. On sait que la maladie se traduit, dans ses grandes lignes, par une première période d'anémie lente entrecoupée d'accès de fièvre irréguliers et rebelles, puis par une phase où prédominent les phénomènes nerveux et qui aboutit à la somnolence invincible, au coma, à la mort.

Jusqu'à présent, la thérapeutique est restée impuissante contre ce mal dont l'extension fait en Afrique de rapides progrès. Tout au plus, après les derniers travaux de LAVERAN (C. R. Ac. des Sc., 1905, I, 1081), peut-on espérer quelque succès par l'emploi combiné de l'acide arsénieux et du trypanroth, pris à hautes doses et par périodes espacées : la médication n'a pas encore été tentée sur l'homme.

La gentiopicroine étant capable de détruire l'hématozoaire du paludisme, on pouvait à tout hasard l'essayer contre le

trypanosome de la maladie du sommeil. Je suis heureux de remercier ici M. le Pr BLANCHARD de l'accueil qu'il me fit au laboratoire de Parasitologie de l'Ecole de médecine ; je dois tout particulièrement exprimer ma gratitude au Dr BRUMPT, qui mit à ma disposition le virus qu'il avait rapporté du Congo et dont l'intérêt et les enseignements me furent précieux au cours de cette étude.

Huit rats blancs d'une même portée sont inoculés le 4 avril avec le sang d'une souris infectée de *Trypanosoma gambiense*: injection intrapéritonéale de 1/2 cc. du sang puisé dans les cavités du cœur et dilué dans une dizaine de cc. de citrate de potasse à $\frac{1}{100}$.

Les huit rats sont répartis en 3 séries :

1^{re} Série (1 et 2) : Animaux chez lesquels on laisse évoluer l'infection, sans traitement.

2^e Série (3, 4 et 5) : Animaux auxquels on pratique des injections de gentiopirine à partir du jour de l'inoculation.

3^e Série (6, 7 et 8) : Animaux chez lesquels on ne commence le traitement qu'au jour où les Trypanosomes apparaissent dans le sang.

Un 4^e lot (9 et 10) n'est pas infecté et reçoit comparativement et pendant le même temps des injections de gentiopirine.

Voici le résultat des expériences :

1^{re} Série : Trypanosomes le 14 avril. Mort le 26 et le 29.

2^e Série : Du 4 au 22 avril inclus, les 3 animaux sont soumis à la gentiopirine. Les n^{os} 3 et 4 reçoivent quotidiennement pendant les 10 premiers jours 25 centigr. en injection sous-cutanée (1 cc. d'une solution à 25 0/0), puis à partir du 14 avril 20 centigr. seulement (1 cc. d'une solution à 20 0/0, la précédente ayant amené des escarres). Le n^o 5 reçoit des doses moitié moindres. Il y a un jour d'interruption par semaine.

Trypanosomes dans le sang le 14 avril. Pendant l'incubation, la gentiopirine a donc été impuissante à enrayer le développement des parasites. Du 14 au 22, ils augmentent rapidement et ne disparaissent de la circulation périphérique à aucun moment, même pendant les heures qui suivent les injections médicamenteuses : ils sont aussi nombreux que chez les rats de la 1^{re} série. Je constate de plus,

entre lame et lamelle, que la gentiopicrine ajoutée à du sang infecté ne paralyse, ni ne tue les trypanosomes : même dans des solutions de glucoside à 12 0/0, ils se meuvent avec la même vivacité que dans le sang pur, on les retrouve encore vivants au bout d'une heure. C'est la preuve de l'inefficacité du médicament.

Devant cet échec on cesse le traitement à partir du 23 avril. Le n° 4 meurt le 23 avril; les 2 autres meurent les 6 et 7 mai.

3^e Série: Trypanosomes le 14 avril. On commence alors les injections de gentiopicrine, dont à partir du 18 mai on élève les doses quotidiennes à 1 gr. pour le n° 6, à 40 centigr. pour le n° 7. Mêmes résultats négatifs: on cesse le traitement à partir du 23 avril.

Le rat n° 6, qui pendant cinq jours consécutifs avait reçu 1 gr. de gentiopicrine, meurt le 24 avril; les deux autres meurent le 2 mai.

Ces essais montrent donc l'impuissance absolue de la gentiopicrine vis-à-vis du *Trypanosoma gambiense*.

CONCLUSIONS

Rappelons brièvement les principaux faits nouveaux mis en lumière dans ce travail :

I. — La *gentiopicrine*, que KROMAYER a découverte en 1862 dans la racine fraîche de gentiane, ne peut se préparer que difficilement d'après les procédés connus. Mettant à profit sa solubilité dans l'éther acétique hydraté, nous en donnons un mode de préparation nouveau et pratique.

La formule de la gentiopicrine n'est pas $C^{21} H^{30} O^{12}$, comme l'avait cru KROMAYER : celle qui résulte de nos recherches est $C^{16} H^{20} O^9$. Selon les solvants employés, la gentiopicrine cristallise anhydre ou hydratée et fond à 91° ou 122° .

Son dédoublement sous l'influence de l'émulsine fournit du glucose et de la gentiogénine, blanche, cristallisée, selon l'équation



Le produit appelé gentiogénine par KROMAYER est un produit amorphe qui est à la gentiogénine vraie ce que la salirétine est à la saligénine.

A côté de la gentiopicrine existe un glucoside amorphe, la *gentiamarine*, qui résulte probablement de l'action des ferments de la gentiane sur la gentiopicrine. Ces ferments sont de deux sortes : l'un hydratant, l'autre oxydant. Nous avons essayé d'élucider, *in vitro*, le mécanisme de leur action. Le procédé qui nous a permis d'isoler la gentiamarine constitue une méthode nouvelle de recherche, qui pourra conduire à la découverte de nouveaux glucosides.

Nous décrivons un troisième glucoside, accompagnant les

deux précédents : la *gentiine*. C'est le premier glucoside connu donnant du xylose dans ses produits de dédoublement.

Des graisses de gentiane nous avons isolé une cholestérine qui paraît nouvelle : ce serait la *gentiostérine*.

Nous avons fait l'analyse immédiate d'un extrait alcoolique de gentiane fraîche. Le procédé que nous employons nous a permis d'en établir la composition à 1 p. 100 près.

II. — La *gentiopicroine* jouit de propriétés purgatives marquées.

Elle tue rapidement les infusoires, ce qui permet d'expliquer son action sur l'hématozoaire du paludisme.

III. — Nous avons rappelé que la gentiane était un fébrifuge fort usité avant la généralisation du quinquina et la découverte de la quinine.

Comme cette plante indigène est encore un remède populaire en Corse contre les fièvres intermittentes, nous sommes allé expérimenter la *gentiopicroine* dans les cas de paludisme. Grâce aux glucosides de la gentiane, nous sommes arrivé à couper les accès de fièvre : ces glucosides peuvent à eux seuls amener la guérison de la maladie. Bien qu'ils soient moins actifs que la quinine, ils pourront sans doute rendre quelque service quand cet alcaloïde n'aura pas donné tout ce qu'on attendait de lui.

Nous avons montré combien il serait désirable de remplacer les préparations actuelles de gentiane par d'autres obtenues à partir de la racine fraîche : on aurait ainsi des produits contenant les glucosides inaltérés et où on pourrait les doser facilement par la méthode que nous avons donnée.

Vu : Le Doyen,
DEBOVE.

Vu : Le Président de la thèse,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
PREMIÈRE PARTIE	
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE DE LA GENTIANE..	10
CHAPITRE Ier. — Historique.....	10
CHAPITRE II. — Gentiopicroine.....	15
CHAPITRE III. — Gentiamarine. Ferments de la gentiane.	42
CHAPITRE IV. — Autres principes immédiats de la gentiane.....	56
CHAPITRE V. — Sucrs et extraits de gentiane. Composition; analyse.....	73
DEUXIÈME PARTIE	
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA GENTIANE.	78
TROISIÈME PARTIE	
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DE LA GENTIANE.	86
CHAPITRE Ier. — Gentiane et Paludisme. Historique.....	86
CHAPITRE II. — Le Paludisme dans la plaine d'Aleria...	96
CHAPITRE III. — Emploi de la gentiane en Corse dans le traitement des fièvres intermittentes.....	107
CHAPITRE IV. — De la gentiopicroine dans le traitement du Paludisme.....	112
CHAPITRE V. — Usages thérapeutiques. Pharmacologie.	167
CHAPITRE VI. — Gentiopicroine et maladie du sommeil....	171
CONCLUSIONS.....	174

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

